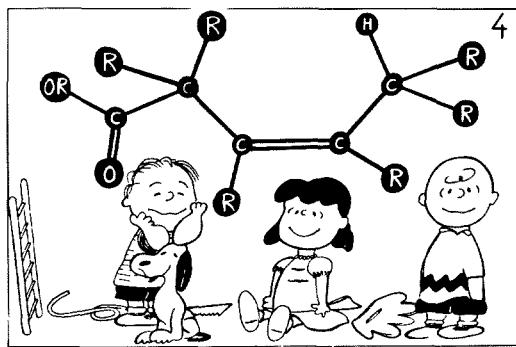
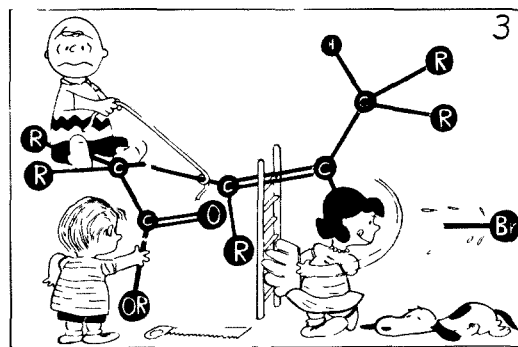
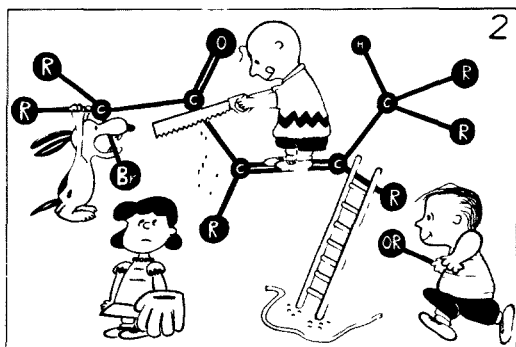
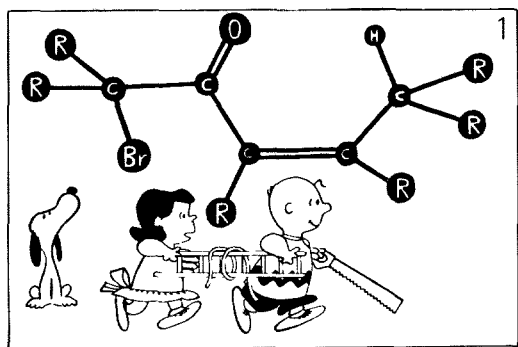


DE FAVORSKII-OMLEGGING VAN VINYLOGE HALOGEENKETONEN



S. A. BAKKER

DE FAVORSKII-OMLEGGING VAN VINYLOGE HALOGEENKETONEN

Promotor

Prof Dr B Zwanenburg

Het in dit proefschrift beschreven onderzoek werd uitgevoerd onder auspiciën van de Stichting "Scheikundig Onderzoek Nederland" met financiële steun van de Nederlandse Organisatie voor Zuiver Wetenschappelijk Onderzoek (Z W O)

DE FAVORSKII-OMLEGGING VAN VINYLOGE HALOGEENKETONEN

PROEFSCHRIFT

TER VERKRIJGING VAN DE GRAAD VAN DOCTOR IN DE WISKUNDE EN
NATUURWETENSCHAPPEN AAN DE KATHOLIEKE UNIVERSITEIT TE
NIJMEGEN, OP GEZAG VAN DE RECTOR MAGNIFICUS PROF. DR. A. J. H.
VENDRIK, VOLGENS BESLUIT VAN HET COLLEGE VAN DECANEN IN
HET OPINBAAR TE VERDEDIGEN OP VRIJDAG 10 JUNI 1977 DES
NAMIDDAGS TE 2 UUR PRECIJS

DOOR

STEVEN ANTHONIS BAKKER

GEBORIN TE 'S-GRAVENHAGE

Druk Krips Repro Meppel
1977

Bij het gereedkomen van dit proefschrift wil ik graag al degenen, die op enigerlei wijze hebben gewerkt aan de totstandkoming ervan, bedanken.

Met name gaat mijn dank uit naar Gert de Boer, Huub Dodemont, Ton Wagenmakers en Gerard Nefkens, die allen een belangrijk daadwerkelijk aandeel hadden in de uitvoering van het onderzoek. Hun enthousiaste en kundige werk heb ik steeds bijzonder gewaardeerd. Huub zorgde bovendien voor de schitterende tekeningen op de omslag van dit boekje, iets waar ik hem bijzonder dankbaar voor ben.

Ton Klunder wil ik hartelijk danken voor de stimulerende diskussies die belangrijk bijdroegen bij de op schriftstelling van het verrichte onderzoek.

Zeer erkentelijk ben ik Henny Roeffen die vaardig en snel het manuscript verzorgde. Wim van Luyn en Leo van Duinen dank ik voor het vele tekenwerk dat zij verrichtten en Gerard Dekkers en Hans van Wayenburg voor het fotografisch reproduceren van deze tekeningen en, last but not least, Brigitte die ze allemaal inplakte.

1	INLEIDING.....	9
1.1	De Favorskii-omlegging van halogeenketonen.....	9
1.2	Doel van het onderzoek.....	21
1.3	Litteratuur betreffende de vinyloge Favorskii- omlegging.....	23
1.4	Indeling van het proefschrift.....	28
1.5	Referenties.....	28
2	SYNTHESE VAN DE SUBSTRATEN.....	32
2.1	Inleiding.....	32
2.2	Syntheses m.b.v. de Wittig-reaktie.....	33
2.2.1	α' -monohalogeenverbindingen (type <u>E</u>).....	33
2.2.2	α' , α' -dihalogeenverbindingen (type <u>K</u>).....	35
2.2.3	γ , γ -dihalogeenverbindingen (type <u>L</u>).....	35
2.2.4	α' , γ -dihalogeenverbindingen (type <u>M</u>).....	36
2.2.5	α , α' -dihalogeenverbindingen (type <u>P</u>).....	36
2.3	Syntheses m.b.v. alkynen.....	37
2.4	Direkte halogenering van α , β -onverzadigde ketonen.....	38
2.4.1	α' -bromering van α , β -onverzadigde ketonen...	38
2.4.2	α' -bromering van α , β -onverzadigde β -halo- geenketonen.....	39
2.4.3	γ -bromering.....	43
2.5	Syntheses m.b.v. α , β -onverzadigde diazomethylke- tonen.....	45
2.5.1	diazomethylketonen uit zuurchloriden.....	45
2.5.2	diazomethylketonen door de overdracht van een diazogroep.....	48
2.6	Diversen.....	49
2.6.1	bromering/dehydrobromering van een α , β -onver- zadigd ketaal.....	50
2.6.2	oxidatie van borolenen.....	51
2.6.3	1,4-additie met trialkylboraan aan acety- leenketonen	51
2.6.4	1,4-additie met dimethylkoperlithium aan ace- tyleenketon.....	52

2.6.5	reactie van α,β -onverzadigd ester met dichloormethylolithium.....	53
2.7	Experimenteel gedeelte.....	53
2.7.1	fosfoniumzouten en fosforanen.....	54
2.7.2	synthese van $RCH=CHCOCH_2Cl$ m.b.v. de Wittig-reactie.....	56
2.7.3	synthese van $RCH=CHCOCHCl_2$ m.b.v. de Wittig-reactie.....	60
2.7.4	synthese van $C_2H_5CH=CBrCOCH_2Cl$ m.b.v. de Wittig-reactie.....	61
2.7.5	synthese van α,α -dibroomaldehyde.....	61
2.7.6	synthese van $RCBr_2CH=CHCOCH_3$ m.b.v. de Wittig-reactie.....	62
2.7.7	synthese en reductie van α,β -alkynyl- α' -halogeonketonen.....	63
2.7.8	synthese van α,β -onverzadigde β -halogeonketonen.....	64
2.7.9	bromering m.b.v. PHT.....	67
2.7.10	allylbromering met NBS.....	70
2.7.11	synthese van diazomethylketonen.....	72
2.7.12	α,β -onverzadigde- α' -halogeonketonen uit diazomethylketonen.....	75
2.7.13	diversen.....	77
2.8	Referenties.....	78
3	REAKTIES VAN VINYLOGE MONOHALOGEONKETONEN MET BASISCHE REAGENTIA.....	82
3.1	Inleiding.....	82
3.2	Resultaten.....	85
3.2.1	β -mono-alkylverbindingen (klasse <u>I</u>).....	85
3.2.2	γ -broomketonen (klasse <u>II</u>).....	88
3.2.3	β,β -dialkylverbindingen (klasse <u>III</u>).....	89
3.2.4	β -alkyl- β -arylverbindingen (klasse <u>IV</u>).....	92
3.2.5	β -alkyl- β -halogeon- α' -fenylverbindingen (klasse <u>V</u>).....	94
3.2.6	halogeencyclohexenonen.....	96
3.2.7	samenvatting van de resultaten.....	98

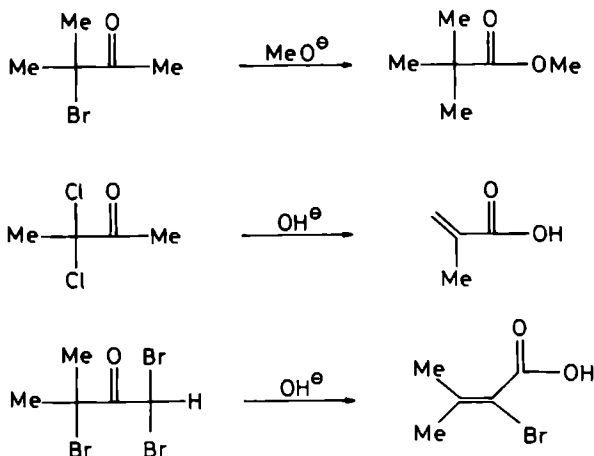
3.3	Diskussie.....	104
3.4	Experimenteel gedeelte.....	112
3.4.1	omleggingsmethoden.....	112
3.4.2	omleggingsexperimenten.....	113
4	REAKTIES VAN VINYLOGE DIHALOGEENKETONEN MET BASISCHE REAGENTIA.....	122
4.1	Inleiding.....	122
4.2	Resultaten en diskussie.....	122
4.2.1	α', α' -dihalogeenverbindingen (type <u>K</u>).....	122
4.2.2	γ, γ -dihalogeenverbindingen (type <u>L</u>).....	127
4.2.3	α', γ -dihalogeenverbindingen (type <u>M</u>).....	128
4.2.4	α, γ -dihalogeenverbindingen (type <u>N</u>).....	130
4.2.5	α, α' -dihalogeenverbindingen (type <u>P</u>).....	131
4.2.6	slotopmerkingen.....	131
4.3	Experimenteel gedeelte.....	132
4.4	Referenties.....	137
5	DE TELE-FAVORSKII-OMLEGGING.....	138
5.1	Inleiding.....	138
5.2	Resultaten en diskussie.....	138
5.3	Experimenteel gedeelte.....	140
	SUMMARY.....	141

INLEIDING

1.1 DE FAVORSKII-OMLEGGING VAN HALOGEENKETONEN

De skeletomlegging van halogeonketonen onder invloed van basische nucleofiele reagentia tot carboxzuren en derivaten staat in de chemische litteratuur bekend onder de naam *Favorskii-omlegging*, aldus genoemd naar Aleksei Evgrafovich Favorskii die in 1892 voor het eerst deze reactie beschreef¹. Bij de behandeling van α -monohalogeonketonen met nucleofiele basen als hydroxiden, alkoxiden en amines ontstaan verzadigde carboxzuren zouten, respektievelijk esters en amides. Dihalogeonketonen geven α,β -onverzadigde carboxzuurderivaten, terwijl trihalogeonketonen worden overgevoerd in onverzadigde halogeencarboxzuren of -derivaten. Representatieve voorbeelden zijn weergegeven in schema 1.1.

1.1



In de synthetische organische chemie wordt de Favorskii-omlegging toegepast voor de bereiding van vertakte

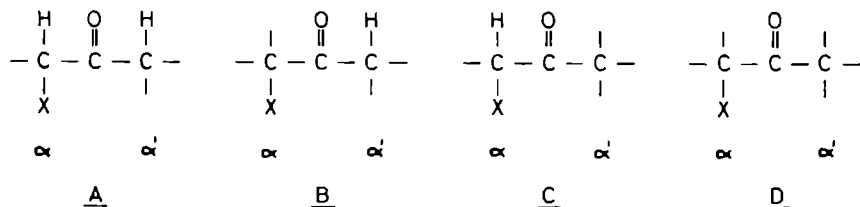
verzadigde carbonzuren, α,β -onverzadigde zuren, voor de ringkontrakties van alicyclische verbindingen en voor de modificatie van steroïden. De omlegging wordt veelal uitgevoerd door het halogeenketon toe te voegen aan een oplossing of een suspensie van de base. Het is echter opvallend, dat de omstandigheden van de reactie (keuze van base, oplosmiddel, concentraties, temperatuur e.d.) en de opbrengst aan omleggingsprodukt sterk afhankelijk zijn van het beschouwde substraat.

Halogeenketonen zijn reactieve verbindingen die naast de Favorskii-omlegging een aantal andere reacties kunnen ondergaan, zoals de vorming van epoxyethers, α -alkoxyketonen, α -hydroxyketonen of -ketalen en polymerisatie-producten.

Sinds de eerste publikaties van Favorskii is er door vele onderzoekers aandacht besteed aan de omlegging. De verschenen litteratuur is samengevat in een drietal overzichtsartikelen. Het eerste van Jacquier² beslaat de litteratuur tot en met 1949, het tweede van Kende³ die tot en met 1958 en het derde van Akhrem, Ustynyuk en Titov⁴ vat het beschrevene tot 1970 samen. Voor zover het de synthetische toepassing van de omlegging betreft wordt naar deze overzichten verwezen.

De bestaande informatie omtrent het mechanisme van de omleggingsreactie zal in deze paragraaf kort worden samengevat, dit met het oog op de verklaring van de in dit proefschrift te beschrijven reacties. Voor de bespreking van de diverse voorgestelde mechanismen voor de Favorskii-omlegging

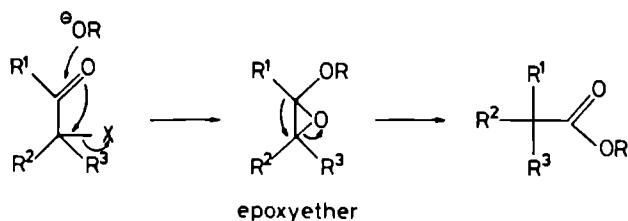
12



is het zinvol⁴ vier typen substraten, n.l. A-D (schema 1.2. op pag. 10) te onderscheiden.

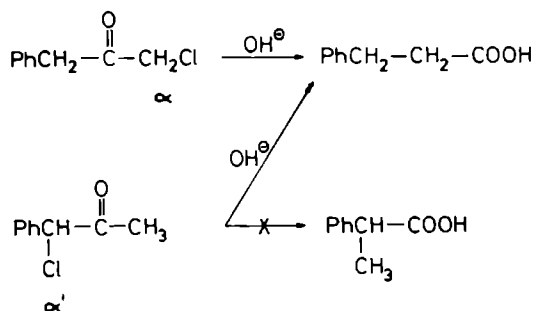
Favorskii⁵ veronderstelde een nucleofiele aanval van een alkoxide-ion op de carbonylgroep waarbij, tegelijkertijd of daarna, het halide-ion X^- wordt uitgestoten onder vorming van een epoxyether. Omlegging van dit tussenprodukt op de in schema 1.3. aangegeven wijze leidt tot het eindprodukt. Het mechanisme is toepasbaar op alle vier typen substraten.

13



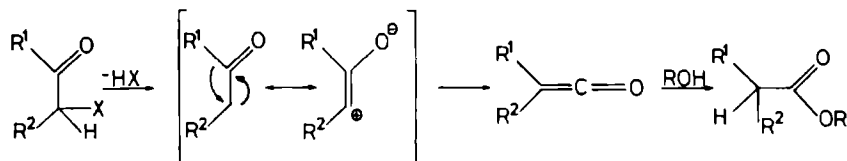
De intermediair veronderstelde epoxyethers konden onder bepaalde omstandigheden inderdaad worden verkregen uit α -halogeenketonen en alkoxiden; echter ze konden, zoals door Stevens *et al.*^{6,7} werd aangetoond, niet worden omgelegd tot de eindprodukten van de Favorskii-omlegging. Wel blijken deze epoxyethers een belangrijke rol te spelen bij de vorming van bijprodukten zoals hydroxyketalen. Een ander belangrijk bezwaar van dit epoxyether-mechanisme is, dat voor een α -halogeenketon en het isomere α' -halogeenketon (deze isomeren zijn alleen mogelijk voor de typen A en B) op basis van dit mechanisme verschillende produkten worden verwacht, hetgeen in tegenstelling is tot de bevindingen. Een voorbeeld van de omlegging met isomere halogeenketonen is weer gegeven in schema 1.4. op pag. 12. Deze equivalentie van de α - en α' -positie bij de omlegging van halogeenketonen van het type A en B is een algemene karakteristiek van de reaktie.

In 1938 stelde Richard^{8,9} een mechanisme voor waarbij door α -eliminatie van HX eerst een ketocarbeen ontstaat, dat vervolgens omlegt tot een keteen. Reaktie van dit keteen met een nucleofiel geeft de eindprodukten (schema 1.5., pag. 12).



Dit mechanisme, dat alleen toepasbaar is op de substraten A en C, geeft geen verklaring voor die omleggingen die leiden tot produkten van het trialkylazijnzuurtype.

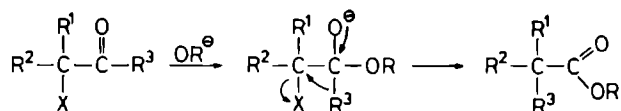
15



Verder houdt dit schema geen rekening met de bovengenoemde equivalentie van de α - en α' -positie in het halogeenketon A.

Het semibenzilzuur-mechanisme van Tchoubar¹⁰ is weergegeven in schema 1.6.

16

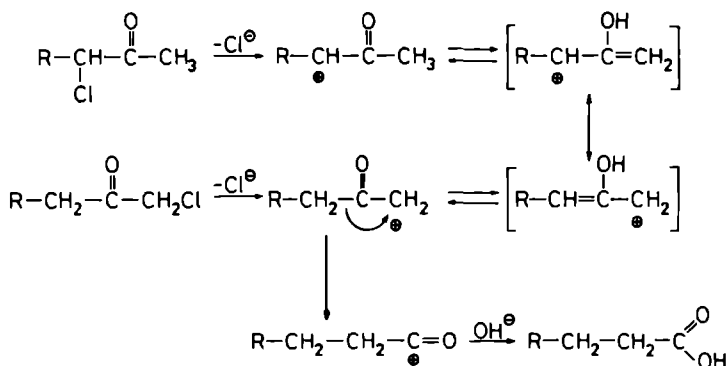


Een nucleofiele additie aan de carbonylfunctie gevolgd door een 1,2-verhuizing van het α' -koolstofatoom, onder uitstoting van het halide-ion, verklaart de vorming van carbonzuurderivaten (geldt in principe voor de substraten A-D). Het voornaamste bezwaar tegen dit mechanisme is, dat het voor de substraten A en B niet de equivalentie van de α - en α' -

positie verklaart. Voor de substraten genoemd in schema 1.4. zou dit mechanisme twee verschillende produkten voorspellen, hetgeen niet wordt waargenomen. Het semibenzilzuur-mechanisme mag dan niet geldig zijn voor de substraten van het type A en B, het speelt een belangrijke rol bij de omlegging van de halogeenketonen C en D (deze bezitten geen α' -waterstofatoom). Aan het eind van deze paragraaf zal expliciet aandacht worden geschonken aan 1,2-omleggingen volgens dit mechanisme.

Het zal duidelijk zijn, dat voor halogeenketonen van het type A en B een symmetrisch mechanisme noodzakelijk is om de equivalentie van de α - en α' -positie te kunnen verklaren (aangetoond is dat halogeenverhuizingen onder Favorskii-omstandigheden doorgaans niet optreden⁴). Het eerste voorstel in deze richting werd gedaan door McPhee en Klingsberg¹¹. Zij suggereerden dat door dissociatie van het halide-ion voor overeenkomstige α - en α' -halogeenketonen een identiek evenwicht van tautomere carboniumionen zou ontstaan, zoals is weergegeven in schema 1.7.

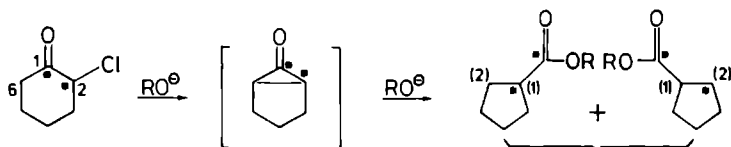
17.



Door omlegging van één van deze tautomeren wordt de vorming van een gemeenschappelijk produkt verklaard. Een belangrijk nadeel van dit mechanisme is, dat het geen rol toebe-deelt aan de base, waarvan de aanwezigheid in de praktijk toch een voorwaarde is.

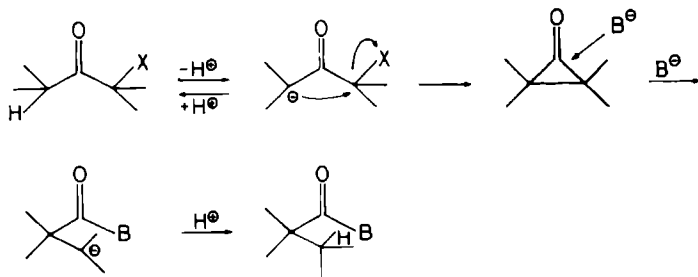
Eerder genoemde bezwaren kleven niet aan het symmetrische mechanisme dat in 1951 door Loftfield¹² werd voorgesteld. Hij bestudeerde de omlegging van 2-chloorcyclohexanon, waarin C₁ en C₂ in gelijke mate gemerkt waren met ¹⁴C. In het reactieproduct, het cyclopentaancarbonsuur, werd het label voor 50% aangetroffen op het carbonylkoolstofatoom, voor 25% op C₍₁₎ en voor 25% op C₍₂₎. Dit betekent dat de verhuizing van C₂ naar C₆ en die van C₆ naar C₂ in gelijke mate heeft plaats gevonden, of anders gezegd, er is sprake van een symmetrisch intermediair waarin C₂ en C₆ equivalent zijn. Het door Loftfield voorgestelde cyclopropanon voldoet aan de voorwaarden te stellen aan het tussenproduct.

18



Het mechanisme van de Favorskii-omlegging volgens Loftfield is weergegeven in schema 1.9.

19

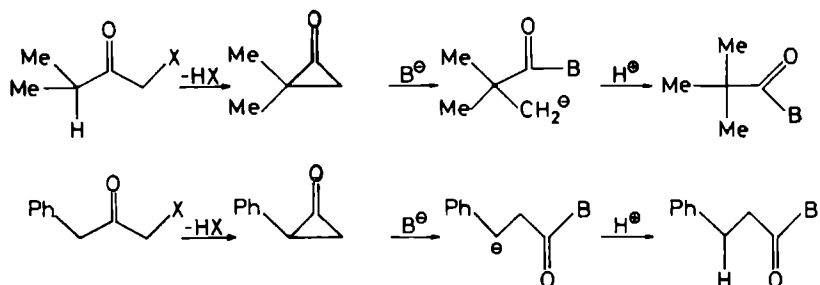


Door de base wordt van het α' -koolstofatoom een proton geabstraheerd, waarna het gevormde carbanion via een interne S_N2-reactie het cyclopropanon geeft. Door nucleofiele aanval op de carbonylgroep van het cyclopropanon wordt de driering geopend onder vorming van het carbonzuurderivaat.

14

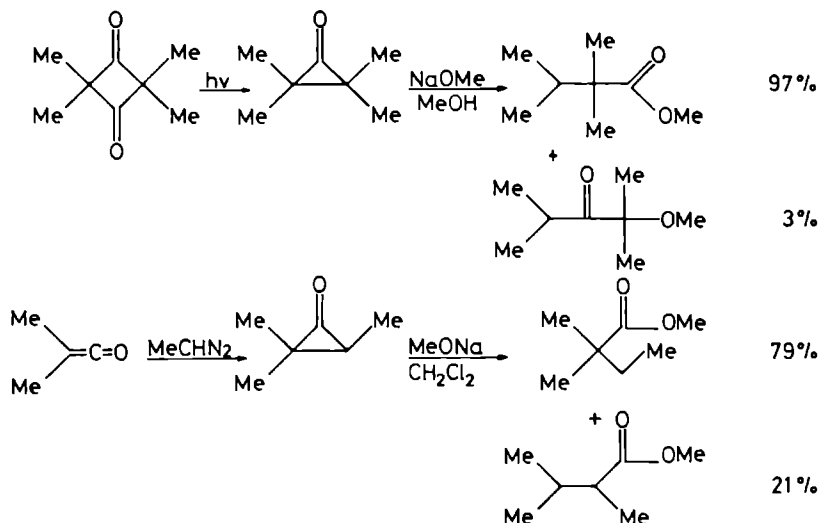
Deze opening van de cyclopropanonring kan in principe op twee manieren plaats vinden, waardoor twee carbonzuurderivaten kunnen worden gevormd; dit is afhankelijk van de relatieve stabiliteit van de twee mogelijke carbanionen. Dit Loftfield-mechanisme is in goede overeenstemming met de waargenomen invloed van de substituenten aan α en α' op het verloop van de omlegging. Door te stellen dat de opening

110



van het cyclopropanon zal leiden tot het meest stabiele carbanion, is de vorming van de eindprodukten goed te begrijpen. Twee voorbeelden zijn gegeven in schema 1.10.

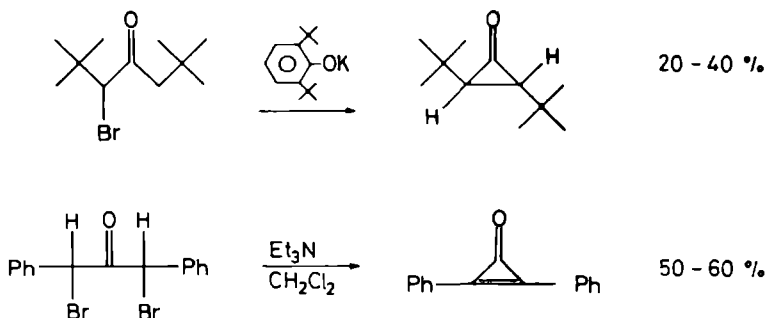
111



Het gedrag van cyclopropanonen, bereid als aangegeven in schema 1.11. is geheel in overeenstemming met deze

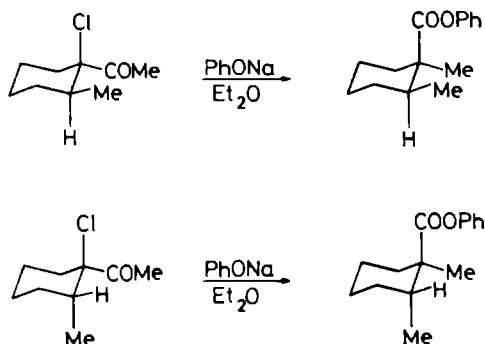
stelling^{13,14,15,16} (schema 1.11. op pag. 15). Verdere ondersteuning van het Loftfield-mechanisme is de isolatie van een cyclopropanon met gebruikmaking van een sterisch gehinderde base¹⁷ en de vorming van cyclopropenonen uit dihalogeenvan ketonen met triethylamine in methyleenchloride^{18,19} (schema 1.12.).

112



Stork en Borowitz²⁰ bestudeerden de Favorskii-omlegging aan de epimere 1-acetyl-1-chloor-2-methylcyclohexanen. Gevonden werd dat de reactie stereospecifiek verloopt met inversie van configuratie aan het koolstofatoom waaraan zich oorspronkelijk het halogeenatoom bevond (schema 1.13.).

113

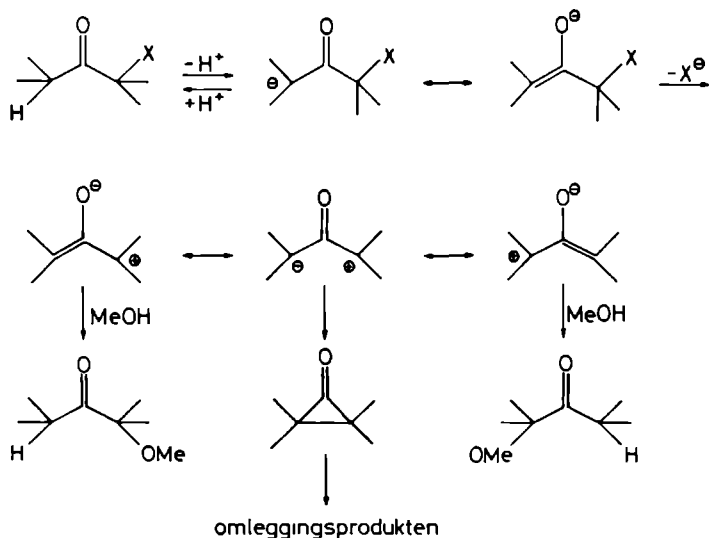


Dit resultaat is in overeenstemming met de interne S_N2 -

reactie bij de vorming van het cyclopropanon. Later stelden House en Gilmore^{21,22} echter vast dat de omlegging in aprotische media wel, maar in protische media niet stereospecifiek verliep. Ook uit de steroidchemie zijn voorbeelden bekend van niet-stereospecifieke Favorskii-omleggingen^{23,24}.

Ondanks het feit dat het Loftfield-mechanisme in menig opzicht een bevredigende verklaring geeft voor de Favorskii-omlegging, zijn er, naast de inconsistentie t.a.v. de stereochemie, ook op theoretische en kinetische gronden aanwijzingen dat dit mechanisme een nadere nuancering behoeft. Berekeningen van Burr en Dewar²⁵ (LCAO-MO methode) duiden er op dat een dissociatie van een halide-ion uit het enolaat-ion onder vorming van een dipolair intermediair (zie schema 1.14.) energetisch gunstiger is dan een interne S_N2 -reactie tot het cyclopropanon.

114



In het laatste geval is er een verstoring van de normale enolaatgeometrie nodig om de voor de substitutie vereiste geometrie te verkrijgen. De waarneming, dat uit isomere

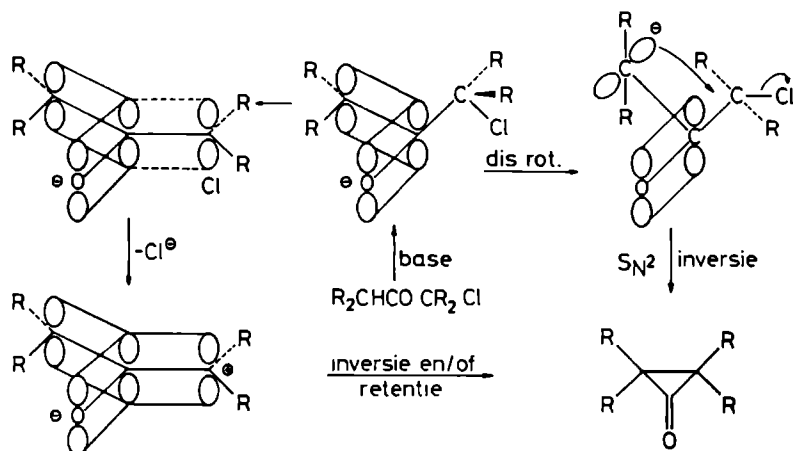
α - en α' -halogeenketonen dezelfde α -methoxyketonen[†] als bijproduct werden geïsoleerd, werd door Aston en Newkirk²⁶ gezien als een ondersteuning voor het optreden van een dipolair intermediair (schema 1.14. op pag. 17). In een disroterend proces kan dit intermediair sluiten tot een cyclopropanon. De vorming van een σ -band compenseert hierbij het verlies aan conjugatie in het gedelocaliseerde dipolaire intermediair. Cookson en Nye³⁰ vonden aanwijzingen voor het optreden van eenzelfde dipolair intermediair bij de reductie van di-(α -broombenzyl)keton. Zij slaagden erin het zwitterion af te vangen in een 1,3-dipolaire cycloadditiereactie met tetracyanoetheen, ethylazodicarboxylaat en naderhand ook met diënen.

Dit gemodificeerde Loftfield-mechanisme werd door Bordwell *et al.*^{31,32} aan de hand van kinetische onderzoeken meer in detail uitgewerkt en van bredere argumenten voorzien. Aangetoond werd, dat in de eerste stap een halogeenenolaation wordt gevormd. In de tweede stap verliest dit ion een halide-ion. In de overgangstoestand van deze stap is de C-X-binding grotendeels verbroken en de binding $C_\alpha-C_\alpha$, niet of ten dele tot stand gekomen, waarbij hetzij indirect via het zwitterion, hetzij direct via een S_N2 -reactie cyclopropanon ontstaat (schema 1.15. op pag. 19). Bordwell *et al.* geven de voorkeur aan de route via het zwitterion waarbij echter dient te worden opgemerkt, dat de argumentaties zijn ontleend aan de Hammett ρ -waarde bepaald voor meta en para gesubstitueerde α - en α' -chlorobenzylmethylketonen ($ArCHClCOCH_3$, $\rho=-2.37$ en $ArCH_2COCH_2Cl$, $\rho=-4.97$). Ondanks de geometrische en energetische bezwaren tegen een S_N2 -reactie van het halogeenenolaation neemt men tegenwoordig⁴ aan, dat in het algemeen mechanisme voor de Favorskii-

[†] α -methoxyketonen zijn bijproducten bij de Favorskii-omlegging en worden vooral gevonden wanneer met verdunde base wordt gewerkt^{27,28,29}.

omlegging beide routes, dus via een zwitterion en die via een interne S_N2 -reactie, tot cyclopropanon mogelijk zijn.

115.

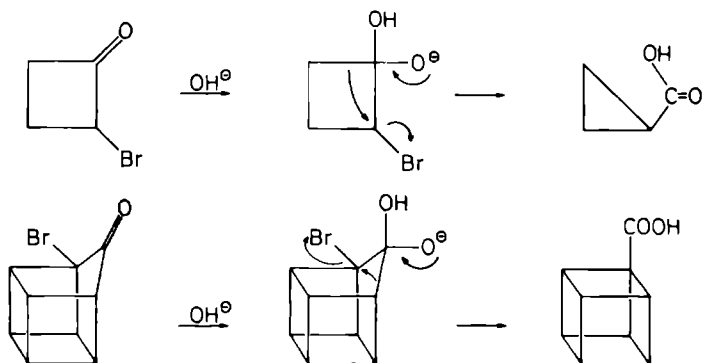


Dit wordt gedaan omdat het verloop van de Favorskii-omlegging (stereochemie, kinetiek, opbrengst, etc.) sterk afhankelijk is van de aard en concentratie van de base en de aard van het oplosmiddel. De invloed van de aard van het substraat op de snelheidsbepalende stap blijkt uit het volgende voorbeeld. Het halogeenketon $ArCH_2COCH_2X$ geeft 80% uitwisseling van het α' -waterstof voor deuterium, terwijl $ArCH_2COCH(X)Me$ slechts 5% D-uitwisseling geeft. Dit betekent dat in het eerste geval de uitstoting van X^- snelheidsbepalend is en in het tweede geval de vorming van het enolaat²⁸.

Het in schema 1.15. geschetste mechanisme is van toepassing op halogeonketonen van het type A en B uit schema 1.2. Een dergelijke 1,3-omlegging kan niet optreden bij de halogeonketonen C en D; deze substraten leggen onder basische omstandigheden echter wel om. Deze omlegging kan goed beschreven worden met het semibenzilzuur-mechanisme, zijnde een 1,2-omlegging (zie schema 1.6. op pag. 12). Ook halogeonketonen van de structuur A en B, die een moeilijk enoli-

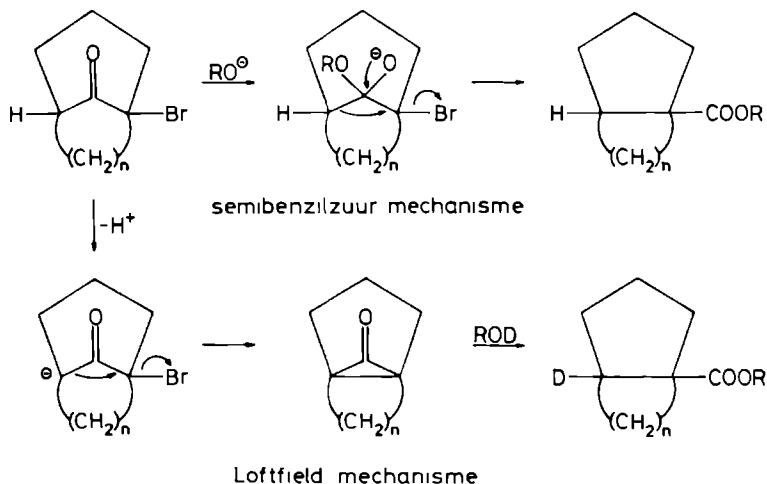
seerbaar α' -proton bezitten of waarvoor het cyclopropanon deel uit zou maken van een gespannen ringverbinding, reageren veelal via het semibenzilzuur-mechanisme. Voorbeelden

116



hiervan zijn de omlegging van α -halogeencyclobutanonen^{35,36} en de kooikontractie van een broomhomokubanon tot kubaancarbonsuur³⁷. Warnhoff *et al.*³⁸ bestudeerden een bicyclo- $-[3,1,n]$ -systeem, waarbij afhankelijk van n de reactie verloopt volgens het semibenzilzuur-mechanisme of het Loftfield-mechanisme (schema 1.17.).

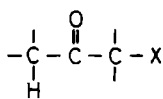
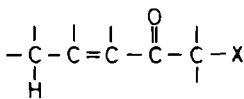
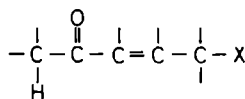
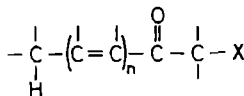
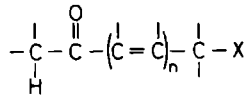
117



Onderscheid kon worden gemaakt met D-labeling. Als aangegeven in het schema vindt er volgens het semibenzilzuur-mechanisme geen inkorporatie plaats van deuterium, hetgeen volgens het Loftfield-mechanisme wel het geval is. Voor $n=6$ verloopt de reactie zowel met EtOD/NaOD als met t-BuOK/t-BuOD volgens het semibenzilzuur-mechanisme en voor $n=8$ in beide gevallen volgens het Loftfield-mechanisme. Voor $n=7$ verloopt de reactie met EtOD/NaOD volgens het eerste en met t-BuOK/t-BuOD volgens het tweede mechanisme. Dit houdt in dat de mogelijkheid van vorming van een enolaation bepaalt volgens welk patroon de omlegging plaatsvindt.

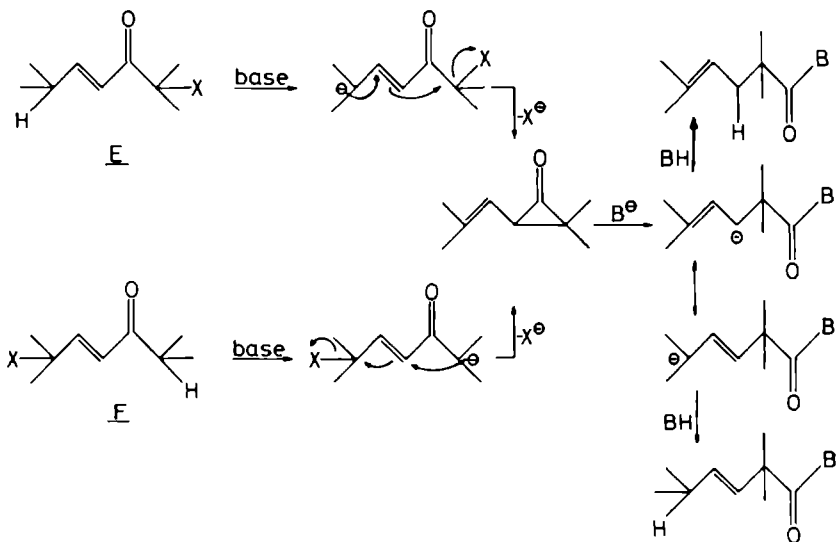
1.2 DOEL VAN HET ONDERZOEK

Wanneer in een molecuul twee funktionele groepen of twee atomen zijn verbonden door een koolstof-koolstof dubbele binding, dan wordt deze verbinding een vinyloog genoemd van de korresponderende verbinding waarin deze dubbele binding niet aanwezig is. In de voorgaande paragraaf werd aangegeven, dat halogeonketonen met de algemene structuur B een Favorskii-1,3-omlegging kunnen ondergaan. Het onderzoek dat in dit proefschrift is beschreven heeft tot doel na te gaan of vinylogen van deze Favorskii-substraten een dergelijke omlegging ondergaan onder invloed van basische nucleofiele reagentia. Vinyloge substraten kunnen worden verkregen door een dubbele binding te plaatsen tussen de carbonylgroep en de CH of tussen de CX en de carbonylgroep. De aldus gekonstrueerde verbindingen E en F zijn weergegeven in schema 1.18. op pag. 22. Wanneer de substraten E en F een omlegging vertonen, kan men spreken van een *vinyloge Favorskii-omlegging*. Wordt de omlegging bewerkstelligd aan substraten als G en H, waarin de CH resp. CX door meerdere gekonjugeerde dubbele bindingen met de carbonylgroep is verbonden, dan is er sprake van een *tele-Favorskii-omlegging*. Op basis van het eenvoudige Loftfield-mechanisme (schema 1.9.) kan voor de vinyloge omlegging de vorming van β,γ - en γ,δ -

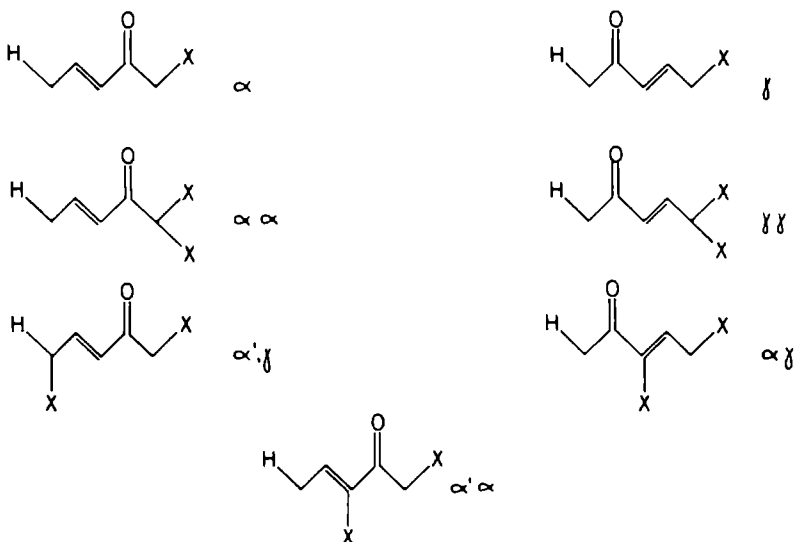
BEFGH

onverzadigde carbonzuren, of derivaten ervan, worden verwacht (schema 1.19.).

119

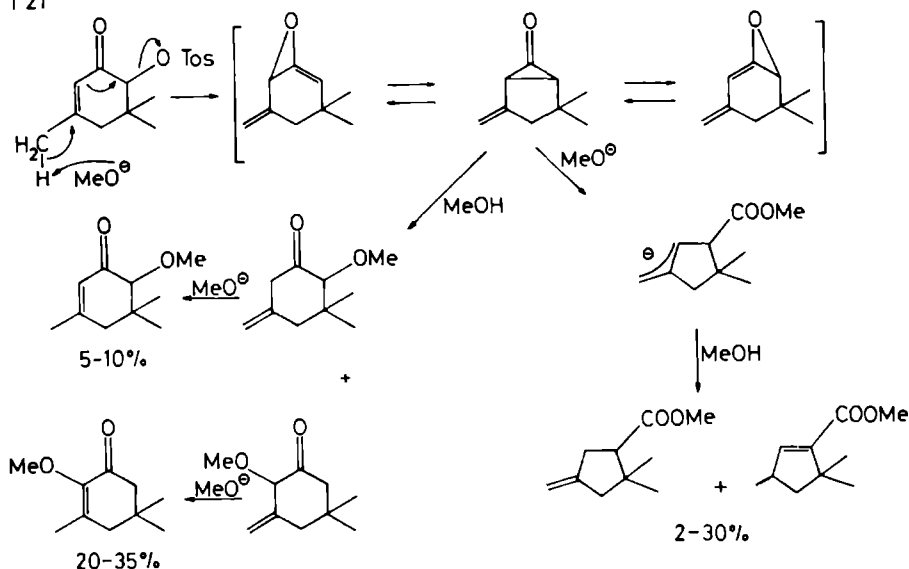


Als boven aangegeven zijn ook de vinyloge dihalogeencarbonketonen te konstrueren. Aannemende dat het Loftfield-mechanisme mag worden gehanteerd, worden gesubstitueerde dieencarbonzuren of -derivaten verwacht. In het kader van dit proefschrift zijn de in schema 1.20. weergegeven typen vinyloge mono- en dihalogeencarbonketonen onderzocht.

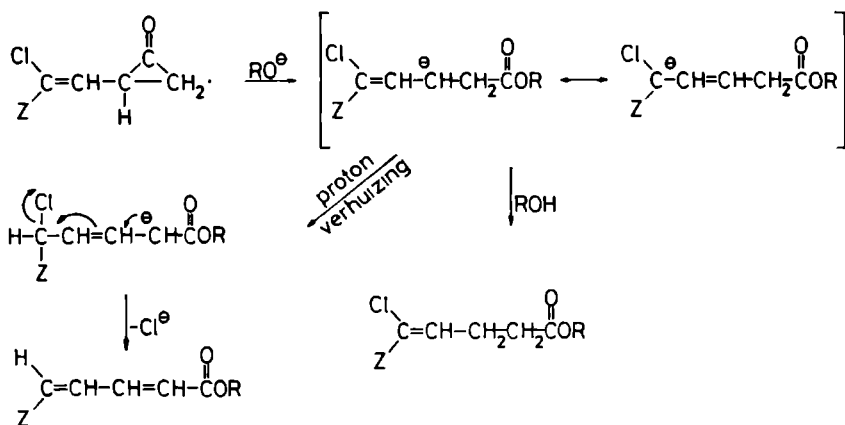
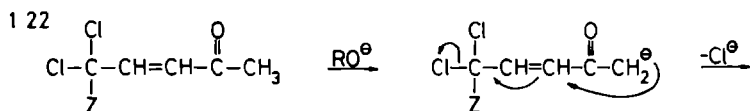


1.3 LITTERATUUR BETREFFENDE DE VINYLOGE FAVORSKII-OMLEGGING

Op het moment dat een begin werd gemaakt met het in dit proefschrift beschreven onderzoek, was er in de literatuur slechts één artikel verschenen waarin een omlegging werd beschreven die een zekere verwantschap vertoont met de in dit proefschrift beoogde vinyloge Favorskii-omlegging. Bij de behandeling van 6-tosyloxy-isofooron met natriummethoxide werden de produkten als weergegeven in schema 1.21. op pag. 24 verkregen³⁹. Fort verklaarde de vorming van deze produkten door als intermediair een cyclopropanon aan te nemen dat in evenwicht is met de valentie-isomere alleenepoxiden (schema 1.21.). Later werd door Crandall *et al.*⁴⁰ en Camp *et al.*⁴¹ aangetoond dat cyclopropanonen en alleenepoxiden inderdaad valentie-isomeren zijn. In het licht van de gegevens vermeld in paragraaf 1.1. kan de vorming van de produkten ook redelijk verklaard worden door een zwitterion als intermediair aan te nemen.



De eerste publikaties aangaande een vinyloge Favorskii-omlegging van een halogeenketon van het type F (schema 1.18.) verschenen in 1973 en 1974. Takeda *et al.*⁴² beschreven de omlegging van 5,5,5-trichloor-3-penteen-2-on, 5,5-dichloor-3-penteen-2-on en 5,5-dichloor-3-hexeen-2-on onder invloed van de basen natriumhydroxide en natriummethoxide. De door hen verkregen resultaten zijn samengevat in schema 1.22. op pag. 25. Als intermediair wordt een cyclopropanon voorgesteld, hoewel in een noot wordt aangegeven dat een dipolair ion $\text{Cl}(\text{Z})\text{C}=\text{CH}-\overset{+}{\text{CH}}-\text{CO}-\text{CH}_2^-$ als een voorloper ervan zou kunnen worden overwogen. Met behulp van labeling met ^{14}C hebben onlangs Acevado *et al.*⁴³ aangetoond dat er inderdaad sprake is van een skeletomlegging bij de omzetting van 5,5,5-trichloor-3-penteen-2-on in 4-chloorbutadieëncarbonzuur o.i.v. loog. De omlegging beschreven in schema 1.22. werd door Takeda⁴⁴ ook gebruikt om een ringkontractie te bewerkstelligen van een vijfring naar een vierring. Het vinyloge substraat kon als zodanig niet worden bereid; aangenomen werd dat het ontstaat bij de reactie van 2-acetylcyclopentanone met chloraal (schema 1.23. op pag. 26).



Z=Cl: NaOH/H₂O (R=H) 29%
 NaOMe/MeOH (R=Me) 32%

Z=Cl NaOH/H₂O (R=H) 19%
 NaOMe/MeOH (R=Me) 4%

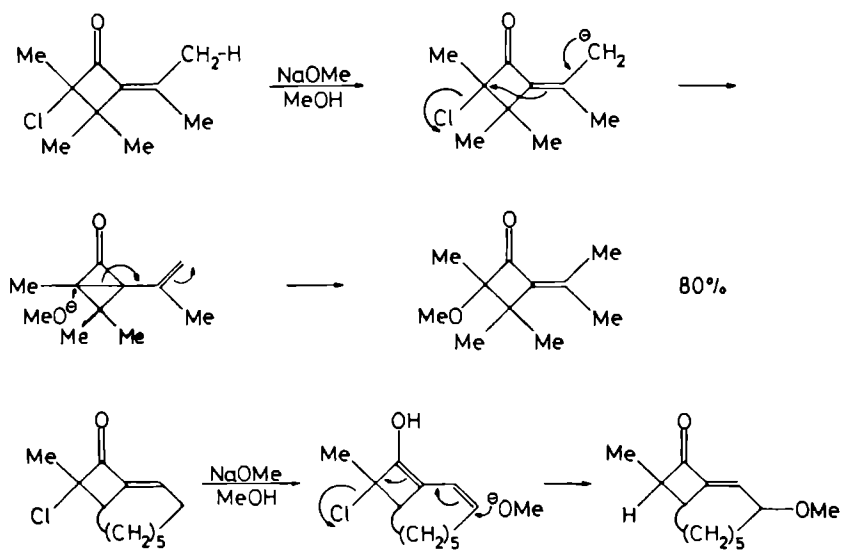
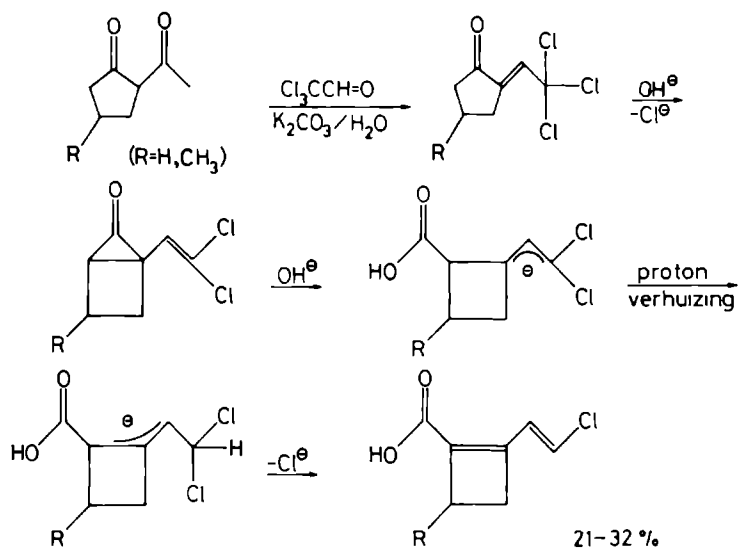
Z=Me: NaOH/H₂O (R=H) 0%
 NaOMe/MeOH (R=Me) 17%

Z=Me NaOH/H₂O (R=H) 27%
 NaOMe/MeOH (R=Me) 34%

Z=H: NaOMe/MeOH (R=Me) 25%.

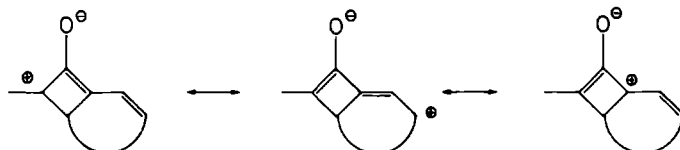
Ook hier werd een cyclopropanon als tussenproduct gepostuleerd. Merkwaardig is, dat een soortgelijke ringkontractie uitgaande van 2-acetylcyclohexanon niet gelukte.

Brady *et al.*⁴⁵ beschreven reacties van halogeencyclobutanonen, die als vinyloge Favorskii-substraten kunnen worden aangemerkt, met base. Hoewel geen carbonzuurderivaten worden gevormd, nam men aan dat een cyclopropanon als intermediair in het spel zou kunnen zijn (schema 1.24. op pag. 26). De directe vervanging van het halogeenatoom aan het tertiaire koolstofatoom achtte men niet waarschijnlijk.



Het bicyclische analogon van dit substraat vertoont een allylische substitutie, hetgeen door Brady *et al.* wordt verklaard als aangegeven in schema 1.24. op pag. 26. De auteurs hebben geen melding gemaakt van de mogelijkheid van dissociatie van een halide-ion uit een diënolaation tot een zwit-terionisch intermediair als weergegeven in schema 1.25., hoewel dat in analogie met het gemodificeerde Loftfield-mechanisme als een te overwegen alternatief kan worden gezien. Onbeantwoord blijft hierbij de vraag waarom in het

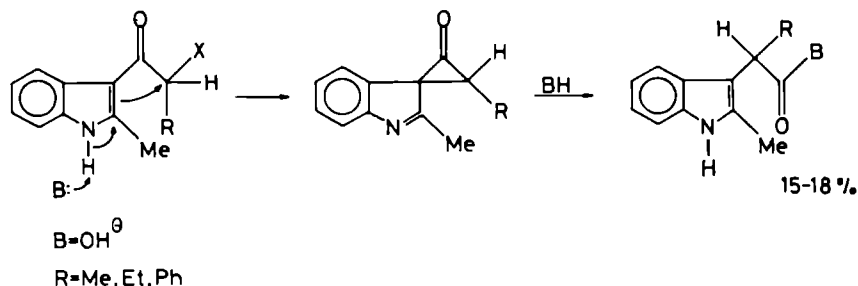
1 25

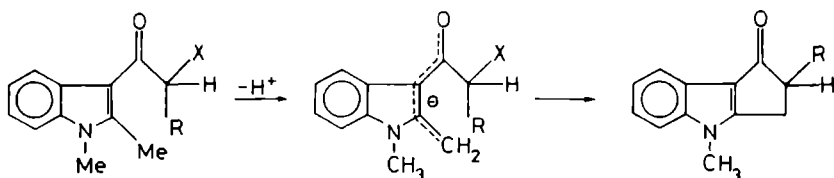


ene geval de substitutie naast de carbonyl en in het andere geval op de allylplaats geschiedt.

De door base geïnduceerde reacties van 3-(α -haloacyl)-indolen, zoals die zijn beschreven door Bergman en Bäckvall^{46,47}, kunnen worden beschouwd als een variant van de vinyloge Favorskii-omlegging. Genoemde auteurs verklaren de vorming van de door hen gevonden produkten met behulp van een intermediair cyclopropanon (schema 1.26.), dat ontstaat na protonabstraktie van het N-atoom. Indien dit N-atoom echter gemethyleerd is, vindt ringsluiting plaats als weergegeven in schema 1.27.

1.26





1.4 INDELING VAN HET PROEFSCHRIFT

In het hoofdstuk "Inleiding" wordt een overzicht gegeven van de literatuur betreffende de Favorskii en vinyloge Favorskii-omlegging. De synthese van voor de vinyloge Favorskii-omlegging geschikte substraten wordt in hoofdstuk 2 beschreven. Er wordt aandacht geschonken aan vier methoden, te weten een Wittig-reaktie, reductie van alkynylverbindingen, directe bromering van α,β -onverzadigde ketonen en de synthese via α,β -onverzadigde diazomethylketonen.

Hoofdstuk 3 is gewijd aan de behandeling van vinyloge monohalogeenuketonen met basische reagentia. De reakties met de diverse substraten worden klassegegewijs besproken. De resultaten worden geïnterpreteerd aan de hand van een gemodificeerd Loftfield-mechanisme.

In hoofdstuk 4 worden de reakties van vinyloge dihalogeenuketonen met basische reagentia besproken. Van de vijf verschillende typen dihalogeenuverbindingen reageren een aantal volgens het patroon van een vinyloge Favorskii-omlegging.

Substraten die een zgn. tele Favorskii-reaktie kunnen ondergaan, worden behandeld in hoofdstuk 5. Een samenvatting besluit het proefschrift.

1.5 REFERENTIES

1. A.E. Favorskii, J. Russ. Phys. Chem. Soc. 26, 559 (1894).

2. R. Jacquier, Bull. Soc. Chim. France 5 , 17, D35 (1950).
3. A.S. Kende, Org. Reac. vol. 11, 261.
4. A.A. Akhrem, T.K. Ustynyuk en Y.A. Titov, Russ. Chem. Rev. 39 (9), 732 (1970).
5. A.E. Favorskii, J. Prakt. Chem. 2 , 88, 641 (1913).
6. C.L. Stevens, W. Malik en R. Pratt, J. Amer. Chem. Soc. 74, 4758 (1950).
7. C.L. Stevens en E. Farkas, J. Amer. Chem. Soc. 74, 618 (1952).
8. G. Richard, Bull. Soc. Chim. France 5 , 5, 286 (1938).
9. G. Richard, Compt. rend. 200, 1944 (1935).
10. B. Tchoubar en O. Sackur, Compt. rend. 208, 1020 (1939).
11. W.D. McPhee en E. Klingsberg, J. Amer. Chem. Soc. 66, 1132 (1944).
12. R.B. Loftfield, J. Amer. Chem. Soc. 73, 4707 (1951).
13. C. Rappe, L. Knutsson, N.J. Turro en R.B. Gagosian, J. Amer. Chem. Soc. 92, 2032 (1970).
14. N.J. Turro en W.B. Hammond, J. Amer. Chem. Soc. 87, 3258 (1965).
15. W.B. Hammond en N.J. Turro, J. Amer. Chem. Soc. 88, 2880 (1966).
16. R. Breslow, I. Eicher, A. Krebs, R.A. Peterson en J. Posner, J. Amer. Chem. Soc. 87, 1320 (1965).
17. R. Breslow, L.J. Altman, A. Krebs, E. Mohaesi, I. Murata, R.A. Peterson en J. Posner, J. Amer. Chem. Soc. 87, 1326 (1965).
18. R. Breslow, J. Posner en A. Krebs, J. Amer. Chem. Soc. 85, 234 (1963).
19. J.F. Pazos en F.D. Greene, J. Amer. Chem. Soc. 89, 1030 (1967).
20. C. Stork en J. Borowitz, J. Amer. Chem. Soc. 82, 4307 (1960).
21. H.O. House en W.F. Gillmore, J. Amer. Chem. Soc. 83, 3981 (1961).
22. H.O. House en W.F. Gillmore, J. Amer. Chem. Soc. 83,

- 3981 (1961).
23. D.N. Kirk en M.P. Hartshorn, "Steroid Reaction Mechanisms", London, 1968, p. 206.
 24. N.C. Wendler, R.P. Graber en G.G. Hazen, Tetrahedron 3, 144 (1958).
 25. J.G. Burr en M.J.S. Dewar, J. Chem. Soc. 1954, 1201.
 26. J.G. Aston en J.D. Newkirk, J. Amer. Chem. Soc. 73, 3900 (1951).
 27. A.W. Fort, J. Amer. Chem. Soc. 84, 2620 (1962).
 28. F.G. Bordwell en M.W. Carlson, J. Amer. Chem. Soc. 92, 3370 (1970).
 29. F.G. Bordwell en M.W. Carlson, J. Amer. Chem. Soc. 92, 3377 (1970).
 30. a. R.C. Cookson en M.J. Nye, J. Chem. Soc. 1965, 2009.
 b. R.C. Cookson, M.J. Nye en G. Subrahmanyam, J. Chem. Soc. (C) 1967, 473.
 c. A.W. Fort, J. Amer. Chem. Soc. 84, 4994 (1962).
 31. F.G. Bordwell en R.G. Scamehorn, J. Amer. Chem. Soc. 90, 6751 (1968).
 32. F.G. Bordwell, R.G. Scamehorn en W.M. Springer, J. Amer. Chem. Soc. 91, 2087 (1969).
 33. A. Skrobek en B. Tchoubar, Compt. rend. 263C 80, (1966).
 34. A. Gaudener, J. Parello, A. Skrobek en B. Tchoubar, Bull. Soc. Chim. France, 2405 (1963).
 35. J.M. Conia en J. Salaün, Tetrahedron Letters 1963, 1175.
 36. J.M. Conia en J.L. Ripoll, Bull. Soc. Chim. France 1963, 755, 773.
 37. P.E. Eaton en T.W. Cole, J. Amer. Chem. Soc. 86, 962 (1964).
 38. E.W. Warnhoff, C.M. Wong en W.T. Tai, J. Amer. Chem. Soc. 90, 514 (1968).
 39. A.M. Fort, J. Amer. Chem. Soc. 84, 2625 (1962).
 40. J.K. Crandall en W.H. Machleder, J. Amer. Chem. Soc. 90, 347 (1968).
 41. R.L. Camp en F.D.J. Greene, J. Amer. Chem. Soc. 90, 7340 (1960).

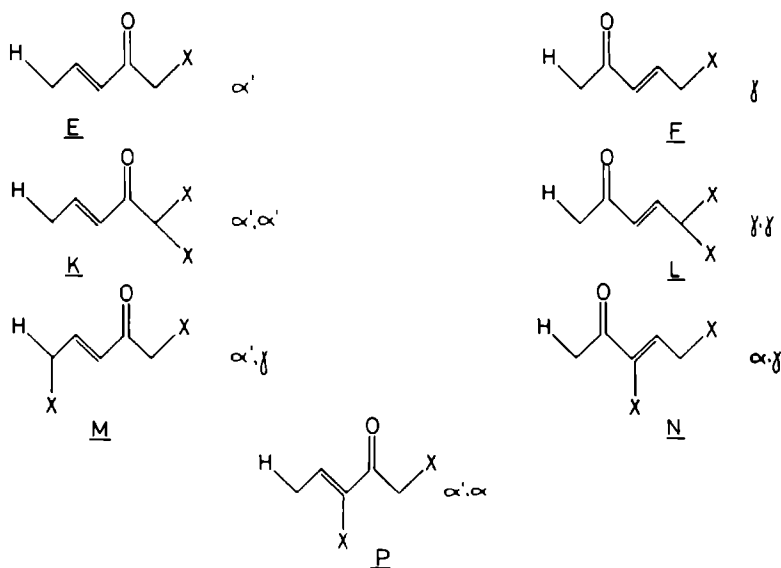
42. A. Takeda en S. Tsuboi, J. Org. Chem. 38, 1709 (1973).
43. S. Acevado, K. Bowden en M.P. Henry, Tetrahedron Letters 34, 4837 (1976).
44. A. Takeda, S. Tsuboi, F. Sakai en M. Tanabe, J. Org. Chem. 39, 3098 (1974).
45. W.T. Brady en A.D. Patel, J. Org. Chem. 39, 1949 (1976).
46. J. Bergman en J.E. Bäckvall, Tetrahedron Letters 31, 2899 (1973).
47. J. Bergman en J.E. Bäckvall, Tetrahedron 31, 2063 (1975).

SYNTHESE VAN DE SUBSTRATEN

2.1. INLEIDING

Voor de bereiding van de vinyloge mono- en di-halogeenvetketonen, waarvan de basisstructuren in schema 2.1. zijn weergegeven, zijn een aantal benaderingen mogelijk.

2.1



i. De koolstof-koolstof dubbele binding in deze substraten kan worden geïntroduceerd m.b.v. een condensatiereactie. De Wittig-reactie is in dit verband een aantrekkelijke methode. Een substraat van bijvoorbeeld het type E kan in principe worden bereid uit een carbonyl-komponent en een fosforaan waarin zich naast de carbonylgroep reeds een halogeenaatoom bevindt. Deze methode wordt in § 2.2 nader uitgewerkt.

- ii. Enkele van bovengenoemde substraten zijn in beginsel te bereiden uit verbindingen waarin in plaats van een dubbele binding een drievoudige koolstof-koolstof band aanwezig is door reductie van de acetyleenband. Deze methode wordt toegelicht in § 2.3.
- iii. Een halogeenatoom kan met een geschikt halogeneringsreagens worden ingevoerd op de α' - respektievelijk γ -plaats in een α,β -onverzadigd keton. Op de toepasbaarheid van deze methode wordt in § 2.4 nader ingegaan.
- iv. Door de behandeling van diazomethylketonen met HX kunnen α -halogeenketonen worden bereid. In het onderhavige geval moet dan uitgegaan worden van α,β -onverzadigde diazomethylketonen. De merites van deze methode worden toegelicht in § 2.5.

Hoewel de bovengenoemde methodes niet in alle gevallen algemeen toepasbaar bleken, konden ermee een voldoende aantal substraten worden gesynthetiseerd om een studie van de vinyllogie Favorskii-omlegging mogelijk te maken. In § 2.6 wordt nog ingegaan op enkele andere synthetische methodes die niet tot succes hebben geleid.

2.2 SYNTHESSES M.B.V. DE WITTIG-REAKTIE

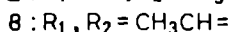
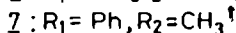
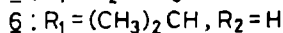
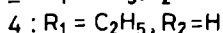
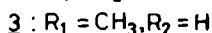
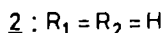
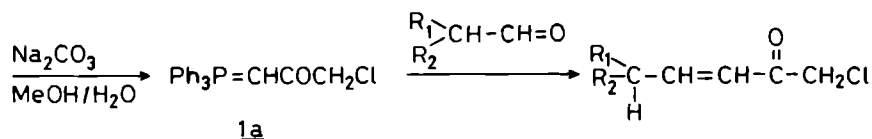
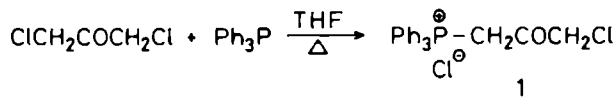
2.2.1 α' -monohalogeenvverbindingen (type E)

Eenvoudige substraten van het type E kunnen worden bereid door een aldehyde in reaktie te brengen met het fosforaan $\text{Ph}_3\text{P}=\text{CHCOCH}_2\text{Cl}$. Dit fosforaan kan, zoals beschreven werd door Hudson en Chopard¹, worden verkregen uit trifenylfosfine en 1,3-dichlooraceton. Genoemde auteurs vermelden de reaktie van dit fosforaan met een zestal aldehyden, waarvan er echter slechts één, nl. n-butylaldehyde, het voor het hier beoogde doel noodzakelijke α -waterstofatoom bezit.

De reaktie werd uitgevoerd met diverse aldehyden (zie

schema 2.2.). Aangezien carbonylgestabiliseerde fosforyli-
den niet reageren met ketonen², is deze methode beperkt tot
het gebruik van aldehyden als carbonylcomponent. Het ver-
loop van de reactie wordt nogal beïnvloed door de aard van
 R^1 en R^2 . Zo wordt met acetaldehyde de reactie voltooid
in ca. 8 uur, terwijl daarvoor met isobutyraldehyde 6 dagen
nodig zijn. De reacties werden i.h.a. bij kamertemperatuur
uitgevoerd in verband met de thermische instabiliteit van
de eindproducten.

2.2



De opbrengsten van deze Wittig-reacties zijn doorgaans ma-
tig. In sommige gevallen kon een verbetering worden verkre-
gen door een weinig water aan het reaktiemengsel toe te
voegen. De verkregen α' -monohalogeenenketonen bezitten in het
algemeen de *trans*-konfiguratie, in enkele gevallen werd de
cis-verbinding als een kleine verontreiniging aangetroffen.

1,3-Dibroomaceton kon op dezelfde wijze worden omgezet
in het fosforaan $\text{Ph}_3\text{P}=\text{CHCOCH}_2\text{Br}$. Met propionaldehyde gaf dit

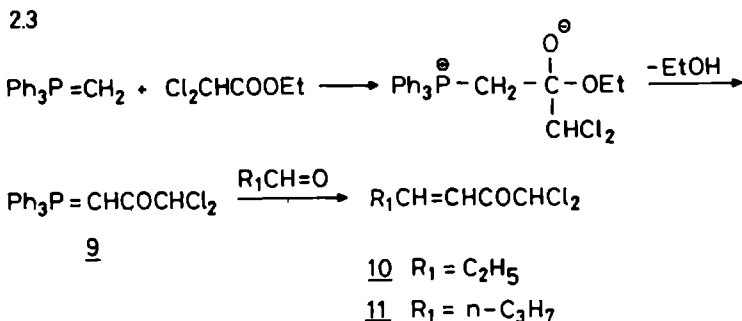
[†] Verbindingen 7-*trans* en 7-*cis* werden gesynthetiseerd door
F.L.A. van den Bekerom.

ylide het α' -broomketon $C_2H_5CH=CHCOCH_2Br$.

Pogingen om uitgaande van andere symmetrische α, α' -dihalogeenketonen, zoals 2,4-dibroom-3-pentanon en 2,4-dichloor-3-pentanon, trifenylfosfoniumzouten te bereiden lukten niet, ook niet onder rigoreuze omstandigheden, zoals in kokende toluen.

2.2.2 α', α' -dihalogeenverbindingen (type K)

Substraten van het type K kunnen volgens de Wittig-methode worden bereid m.b.v. het fosforaan $Ph_3P=CHCOCHCl_2$.

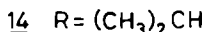
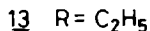
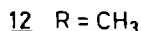
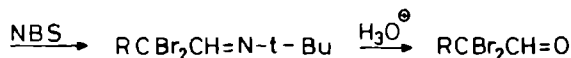
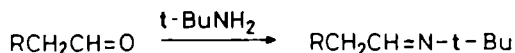


Dit ylide werd bereid volgens de methode van Le Corre³ uit methyleenfosforaan en dichloorazijnzure ethylester (schema 2.3.). De produkten 10 en 11 verkregen via deze Wittig-reactie bezitten de *trans*-konfiguratie.

2.2.3 γ, γ -dihalogeenverbindingen (type L)[†]

Voor de synthese van substraten van het type L werd het fosforaan $Ph_3P=CHCOCH_3$ gebruikt. Het is eenvoudig te verkrijgen uit chlooraceton en trifenylfosfine. De carboonylcomponent is in dit geval een α, α -dibroomaldehyde dat werd bereid zoals beschreven door Verh  et al.⁴. In schema 2.4. op pag. 36 is de synthese van de γ, γ -dihalogeen bevattende substraten weergegeven. De langs deze weg verkregen verbindingen 12-14 bezitten de *trans*-konfiguratie.

[†] Dit gedeelte van het onderzoek werd uitgevoerd door Dr. G.H.L. Nefkens



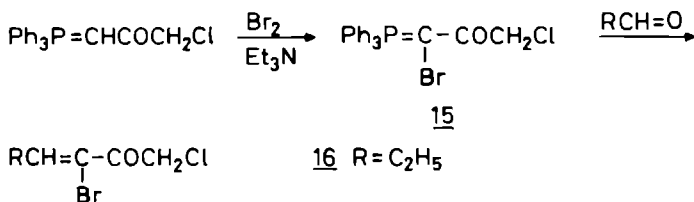
2.2.4 α',γ -dihalogeenvverbindingen (type M)

Door gebruik te maken van het fosforaan $\text{Ph}_3\text{P}=\text{CHCOCH}_2\text{Cl}$ en α -broomaldehyden kunnen in principe substraten van het type M worden bereid. De benodigde α -broomaldehyden kunnen verkregen worden volgens de methode van Reuss *et al.*³³. Deze aldehyden bleken echter tijdens de Wittig-reaktie te polymeriseren, wat aanleiding gaf tot een kompleks reaktiemengsel, waaruit het gewenste produkt niet geïsoleerd kon worden. Aangezien substraten van het type M op eenvoudige wijze via een allylbromering met NBS kunnen worden verkregen (vgl. § 2.4.3) werd verder van het gebruik van deze methode afgezien.

2.2.5 α,α' -dihalogeenvverbindingen (type P)

Het fosforaan dat nodig is om substraten van type P te bereiden volgens de Wittig-methode⁵ werd verkregen uit het ylide $\text{Ph}_3\text{P}=\text{CHCOCH}_2\text{Cl}$ door een reaktie met broom en twee equivalenten triethylamine. Deze halogenering werd uitgevoerd in analogie met de door Märkl⁶ beschreven reaktie van $\text{Ph}_3\text{P}=\text{CHCOCH}_3$ met broom. In schema 2.5 is de synthese van substraat 16 (type P) weergegeven.

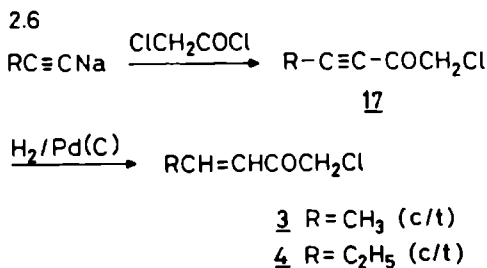
2.5



Gezien de grote praktische moeilijkheden, die deze methode met zich meebracht, werd van synthese van meerdere verbindingen van dit type afgezien.

2.3 SYNTHESSES M.B.V. ALKYNEN

De reductie van een drievoudige koolstof-koolstof binding is beproefd voor een tweetal geschikte acetylenen. De uitgangsstoffen werden verkregen door het Na-zout van een 1-alkyn in reaktie te brengen met chlooracetylchloride⁷. De reductie werd uitgevoerd met één equivalent H₂ en als katalysator Pd(C) (schema 2.6.).

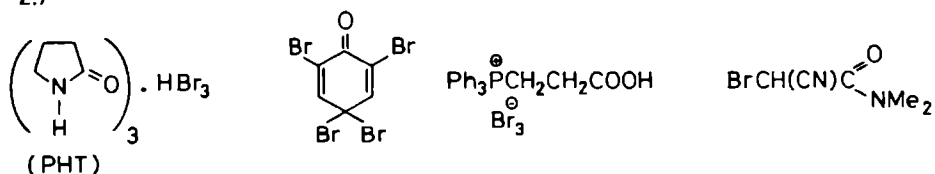


De in de litteratuur aanbevolen Lindlar-katalysator⁸ bleek hier niet werkzaam te zijn. Hoewel verwacht werd dat deze katalytische reductie zou leiden tot een *cis*-alkeen, werd er een 1:1 mengsel van *cis*- en *trans*-produkt verkregen. Dit mengsel kon niet door destillatie of kolomchromatografie gescheiden worden.

2.4.1 α' -bromering van α,β -onverzadigde ketonen

In α,β -onverzadigde verbindingen kan gewoonlijk niet op direkte wijze een broomatoom op de α' -positie worden ingevoerd, aangezien de dubbele binding ook gemakkelijk in reaktie treedt met het bromeringsreagens. In de litteratuur worden diverse zgn. selektieve bromeringsreagentia vermeld, die de eigenschap zouden vertonen een broom selektief op de α' -positie te introduceren en de dubbele binding ongemoeid te laten^{9,10,11,12,13}. Enige voorbeelden van zulke reagentia zijn weergegeven in schema 2.7.

2.7

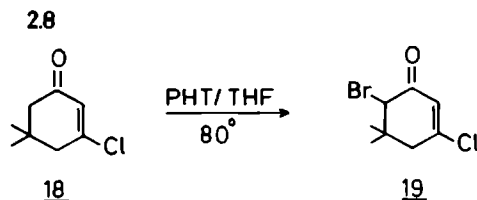


De selektiviteit berust op het feit dat de α' -bromering, die via de enolvorm verloopt, veel sneller plaatsvindt dan de bromering van de α,β -dubbele binding. Uit kompetitie-experimenten met een methylketon en een olefine blijkt, dat bij toepassing van zeer lage broomconcentraties de bromering via de enolvorm van het keton tenminste een faktor 10^6 sneller verloopt dan die van het olefine^{9,10}. De in schema 2.7. genoemde bromeringsreagentia geven in oplossing een lage evenwichtskoncentratie aan vrij broom, hetgeen dan selektief α' -bromering kan bewerkstelligen. Pogingen om de in de litteratuur vermelde α' -bromering van benzalaceton ($\text{PhCH}=\text{CHCOCH}_3$) met PHT⁹ of 2,4,4,6-tetrabroomcyclohexa-2,5-diënon¹¹ te reproduceren, hadden niet het verwachte resultaat. Kennelijk luisteren de kondities voor deze α' -bromering zeer nauw. Aangezien met de Wittig-reaktie, zoals beschreven in § 2.2.1, substraten van het type E goed toe-

gankelijk waren, werd van nadere uitwerking van deze α' -bromering afgezien.

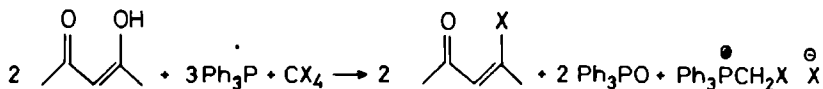
2.4.2. α' -bromering van α,β -onverzadigde β -halogeenvetenen

PHT bleek wel geschikt te zijn om 3-chloor-5,5-dimethyl-2-cyclohexanon (18), waarin de dubbele koolstof-koolstofband door een chloor substituent gedesactiveerd is, selektief op de α' -plaats te bromeren (schema 2.8.).



Het bovengenoemde principe van een gedesactiveerde α,β -onverzadigde dubbele binding bleek ook met succes toegepast te kunnen worden voor de bereiding van acyclische substraten[†]. De benodigde β -halogeenvetenen werden verkregen uit 1-fenyl-2,4-pentaandion 20 en acetylaceton 36 door behandeling met tetrachloorkoolstof of tetrabroommethaan en trifenylfosfine volgens een aan Gruber *et al.*¹⁴ ontleende methode (schema 2.9.). Het diketon 20 werd bereid door

2.9

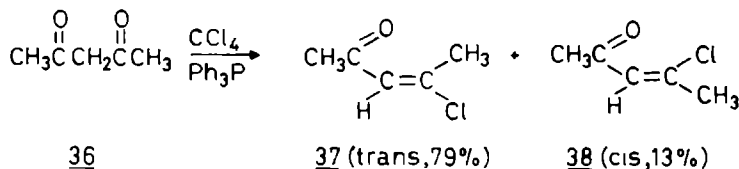
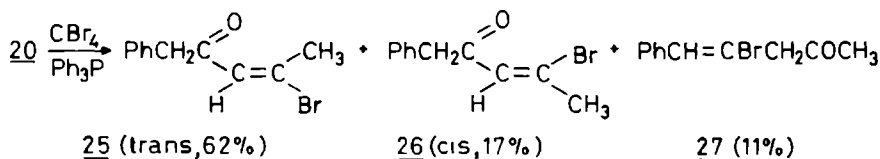
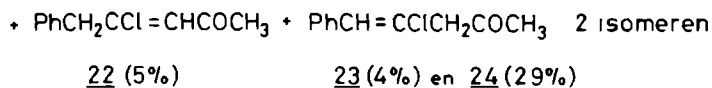
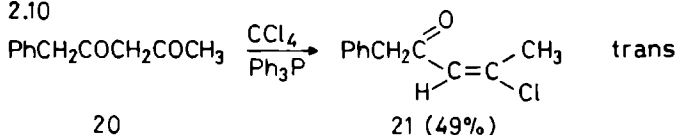


kondensatie van aceton en fenylazijnzuren methylester¹⁵, waarbij het literatuurvoorschrift aanzienlijk werd gemodificeerd. Met $\text{CCl}_4/\text{Ph}_3\text{P}$ werden uit 20 na zorgvuldige chromato-

[†] Dit gedeelte van het onderzoek werd uitgevoerd door
H.J. Dodemont

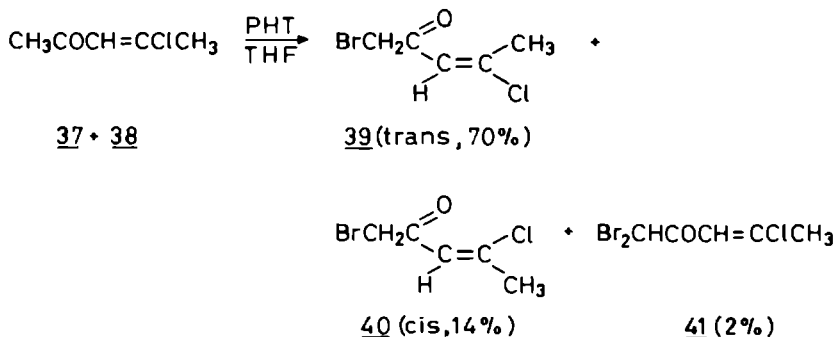
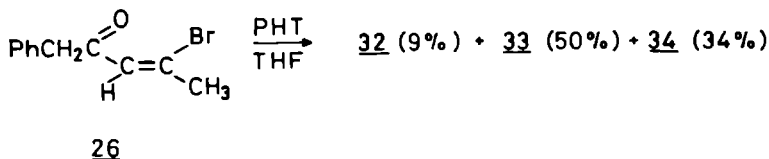
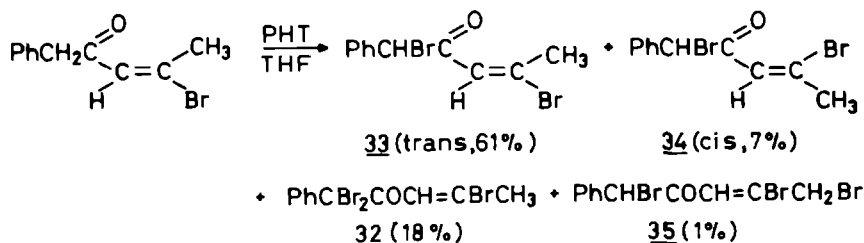
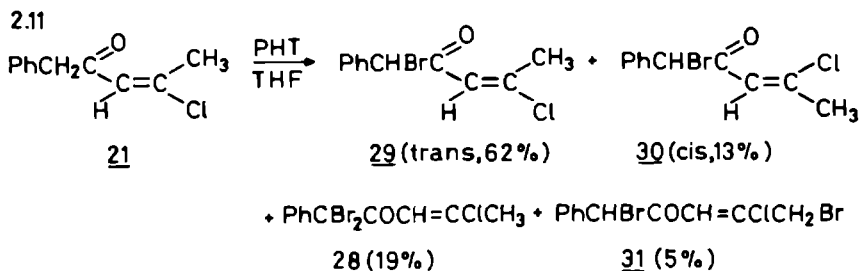
grafie vier produkten verkregen, terwijl met $\text{CBr}_4/\text{Ph}_3\text{P}$ drie verbindingen werden geïsoleerd (schema 2.10.).

2.10



Acetylaceton (36) werd met $\text{CCl}_4/\text{Ph}_3\text{P}$ overgevoerd in twee produkten. De structuren van verbindingen 21 t/m 27 konden, afgezien van de geometrie, eenvoudig worden afgeleid uit spektrale gegevens (IR en NMR). Van verbindingen van het type 37 en 38 is bovendien bekend, dat door een deshieldings effect van de carbonylgroep het signaal van de protonen aan C-5 bij het *trans*-isomeer bij lager veld moet liggen dan bij het *cis*-isomeer¹⁶. Op grond hiervan werd aan 37 ($=\text{C}-\text{CH}_3$ 2.49 ppm) de *trans*- en aan 38 ($=\text{C}-\text{CH}_3$ 2.23 ppm) de *cis*-konfiguratie toegekend. Voor 21, 25 en 26 kon de geometrie worden vastgesteld door de NMR-spektra ervan te vergelijken met die van α' -broomverbindingen waarvan de configuratie rond de dubbele binding werd bepaald m.b.v. NOE

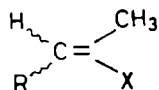
(zie hierna). Voor de verbindingen 22, 23, 24 en 27 kon noch direkt, noch indirekt via de α' -gebromeerde produkten, de geometrie worden bepaald. Wel was uit de spektra van 23 en 24 af te leiden dat deze verbindingen geometrische isomeren waren, hetgeen werd bevestigd door een zuur-gekatalyseerde isomerisatie van 23 naar 24.



De aldus verkregen β -halogeen- α,β -onverzadigde ketonen 21, 25 en 26 en een mengsel van 37 en 38 werden bij 80° met PHT in THF behandeld. Na zorgvuldige chromatografische scheiding van de reaktiemengsels werden uit deze β -halogeenketonen de in schema 2.11. op pag. 41 aangegeven verbindingen verkregen, die alle in principe geschikte substraten zijn voor de vinyloge Favorskii-omlegging. De structuren van de produkten uit schema 2.11. bleken, afgezien van de geometrie, goed vastgesteld te kunnen worden aan de hand van IR en NMR gegevens. De PHT-behandeling van 22 resulteerde in een mengsel van niet identificeerbare produkten. De resultaten verkregen bij de bromering van 21, 25 en 26 duiden erop dat er tijdens de reactie *cis/trans*-isomerisatie plaatsvindt.

De geometrie van de verbindingen 29, 30, 33 en 34 werd vastgesteld door meting van het *Nuclear Overhauser Effect* (NOE)[†]. Gebruik werd gemaakt van het concept dat bij verbindingen van het type als gegeven in schema 2.12.

212



bij instralen op de frekwentie van het methylsignaal er een verandering (positief of negatief) van de intensiteit van het NMR-signaal van het vinylproton waargenomen kan worden. De absolute verandering in intensiteit zal voor een verbinding waarin het vinylproton zich *trans* bevindt t.o.v. de methylgroep kleiner zijn dan voor de overeenkomstige verbinding met dit proton en de methylgroep *cis*¹⁷. In 29 veranderde bij instraling op het methylsignaal (2.48 ppm) de intensiteit van de =CH (6.58 ppm) niet, terwijl voor 30 (CH₃ 2.12 ppm ; =CH 6.48 ppm) er een intensiteitsverande-

[†] Deze metingen werden uitgevoerd door P.J.D.Sakkers

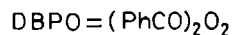
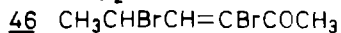
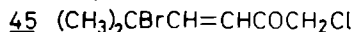
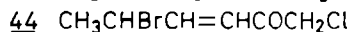
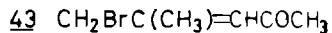
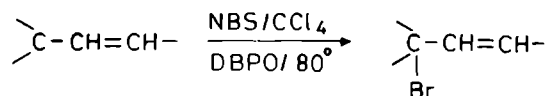
ring van 16% werd waargenomen. Hieruit volgt dat 29 de *trans*- en 30 de *cis*-konfiguratie bezit. Voor 33 (CH_3 2.70 ppm; =CH 6.79 ppm) viel geen intensiteitsverandering van het =CH signaal waar te nemen, terwijl voor 34 (CH_3 2.33 ppm; =CH 6.75 ppm) bij instraling op het methylsignaal de intensiteit van het vinylproton 15% verandert. Dit betekent dat 34 het *cis*- en 33 het *trans*-isomeer is.

Een vergelijking van de δ -waarden van de methylgroep en het vinylproton van verbindingen 21 met 29 en 30, en 25 en 26 met 33 en 34 levert de nog ontbrekende informatie omtrent de geometrie van 21, 25 en 26. Evenzo kan uit een zelfde vergelijking van 37 en 38 met die van 39 en 40 de geometrie van deze laatste twee worden afgeleid. Hierbij wordt er van uitgegaan, dat broomsubstitutie op de benzylplaats de chemical shift van de methylgroep weinig zal beïnvloeden en het signaal van het vinylproton naar lager veld zal verschuiven. Op grond van deze veronderstelling en de gegevens uit schema 2.13. op pag. 44 kan men stellen dat 21 en 29 dezelfde geometrie, *i.e.* *trans*, zullen hebben, evenals dat het geval is voor 25 en 33 (*trans*), voor 26 en 34 (*cis*), voor 37 en 39 (*trans*) en voor 38 en 40 (*cis*).

2.4.3 γ -bromering

Alkenen kunnen gewoonlijk goed op de allylpositie gebromeerd worden m.b.v. N-broomsuccinimide (NBS) onder radi-kaalomstandigheden (o.i.v. licht of initiatoren zoals peroxiden en azobisisobutyronitril¹⁸). Deze allylbromering werd met succes toegepast om op de γ -plaats in α,β -onverzadigde ketonen een broomatoom in te voeren. Op deze wijze werden diverse substraten van de types F, M en N bereid (schema 2.14. op pag. 44).

verbinding	$\delta(=C-\underline{CH}_3)$, ppm	$\delta(=C-\underline{H})$, ppm
21	2.49	6.41
29	2.48	6.58
30	2.12	6.48
25	2.63	6.59
33	2.70	6.79
26	2.31	6.45
34	2.33	6.75
37	2.49	6.42
39	2.57	6.66
38	2.23	6.20
40	2.28	6.48



2.5.1 diazomethylketonen uit zuurchloriden[†]

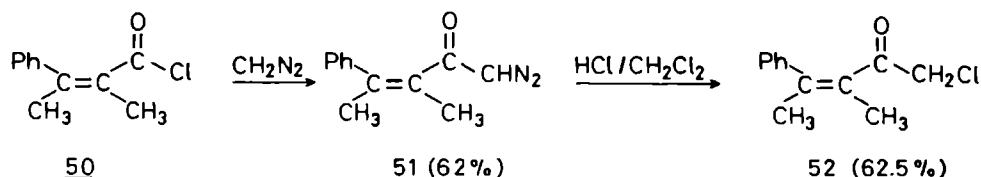
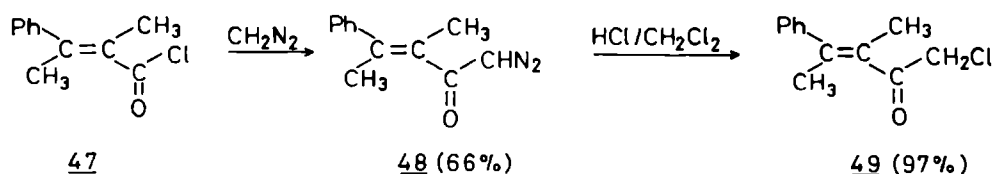
Teneinde de omzetting van de diazomethylketonen met HBr of HCl te kunnen benutten voor de bereiding van de hier bedoelde substraten van het type E zijn α,β -onverzadigde diazomethylketonen als uitgangsstoffen nodig. Diazomethylketonen kunnen in het algemeen goed bereid worden uit zuurchloriden en diazomethaan. Hierbij wordt het zuurchloride toegevoegd aan een overmaat van de diazoverbinding^{19,20,21}, om het bij de reactie vrijkomende HCl met diazomethaan af te vangen. Volgens Nierenstein *et al.*^{22,23,24,25,26} is het mogelijk om met behulp van een omgekeerde toevoeging in één stap chloorketonen te bereiden uit een zuurchloride en diazomethaan. Wanneer een α,β -onverzadigd zuurchloride wordt gebruikt, zou bij toevoeging van diazomethaan een selectieve reactie met zuurchloride kunnen optreden tot een α,β -onverzadigd diazomethylketon, dat vervolgens met het gevormde HCl direkt zou kunnen worden omgezet in het gewenste α' -chloorketon. Naast vervanging van het acylhalogeen door een diazomethylgroep vindt echter bij behandeling van α,β -onverzadigde carbonzuurchloriden veelal ook een 1,3-dipolaire cycloadditie aan de α,β -onverzadigde dubbele binding plaats²⁷ onder vorming van

[†] Dit gedeelte van het onderzoek werd uitgevoerd door A.J.M. Wagenmakers

pyrazolines. Volgens Moore²⁸ zou een α -methylsubstituent deze pyrazolinevorming tegengaan.

Op grond van het bovenstaande is α,β -dimethylkaneelzuurchloride onderworpen aan een behandeling met diazomethaan om aldus te komen tot een voor de omlegging geschikt substraat. Toevoeging van diazomethaan aan dit zuurchloride volgens de Nierenstein-procedure gaf wel het verwachte α' -chloorketon, echter vermengd met een aantal moeilijk te verwijderen bijprodukten. Daarom werd besloten het diazomethylketon te isoleren en in een aparte stap met HCl om te zetten in het α' -chloorketon. Uit zowel het *trans*- als

2.15

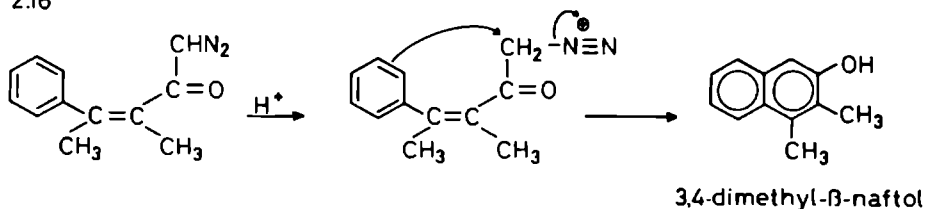


het *cis*- α,β -dimethylkaneelzuurchloride 47 resp. 50 konden met diazomethaan de overeenkomstige diazomethylketonen in goede opbrengst worden verkregen.

De behandeling met HCl in dichloormethaan bleek onder zorgvuldig gekozen condities te resulteren in de α' -chloorketonen 49 en 52. De HCl-koncentratie bleek hier een rol

van betekenis te spelen. Werd met een zuuroplossing van 0,1 N of meer gewerkt, dan gaf het *trans*-diazoketon 48 in hoge mate vorming van het *cis*-halogeenketon 52 naast de *trans*verbinding 49 te zien, waarbij de hoeveelheid *cis*-verbinding zelfs kon oplopen tot 80% van de totale opbrengst. Uiteindelijk werd met een oplossing van 0.011 mol. HCl/1 CH₂Cl₂ een goede opbrengst aan *trans*-halogeenketon verkregen. Het *cis*-diazoketon vertoonde o.i.v.zuur geen isomerisatie, doch wel werd ten gevolge van interne cyclisatie 3,4-dimethyl- β -naftol (IR (KBr): ν (OH) 3400 cm⁻¹. NMR (CDCl₃): δ 2.39 (s, CH₃), 2.63 (s, CH₃), 4.74 (s, OH), 6.95 (s, 1-H), 7.18-8.10 (m, Ar-H) ppm) gevormd bij behandeling met zuur. Deze nevenreactie kon eveneens onderdrukt worden door de zuurconcentratie laag te houden en benzeen i.p.v. CH₂Cl₂ als oplosmiddel te gebruiken. Overigens wordt door deze nevenreactie wel de juistheid van de veronderstelde geometrie voor beide diazoketonen bevestigd (schema 2.16.).

2.16



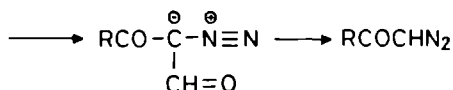
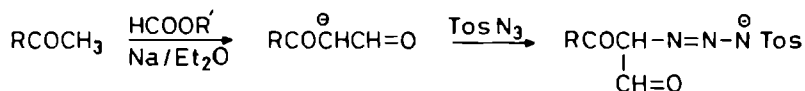
Naast de reeds besproken moeilijkheden bij de omzetting van de diazomethylketonen in de α' -chloor ketonen bracht ook de synthese van de benodigde zuurchlorides zijn specifieke problemen met zich mee. Zo bleek, dat de eenvoudig te bereiden α,β -dimethylkaneelzure ethylesters slechts onder zeer bepaalde condities tot de overeenkomstige zuren verzeept kunnen worden. Bij te hoge baseconcentratie trad isomerisatie op, terwijl diverse methodes voor zuure hydrolyse faalden. Een poging om i.p.v. de ethylester de *t*-butylester te bereiden, die wel zuur verzeept zou moeten kunnen worden, mislukte. Uiteindelijk kon de verzeeping van de ethylester bewerkstelligd worden door de ester lange tijd te roeren met een 0.4 n. oplossing van NaOH in

ethanol en water. Bij de *trans*-ester nam deze methode zes dagen in beslag, bij de *cis*-isomeer zelfs acht à tien. Omzetting van het dimethylkaneelzuur in het overeenkomstige zuurchloride lukte uitsluitend door behandeling van het natriumzout van het zuur met oxalylchloride en pyridine als katalysator. De zuurchloriden bleken zeer instabiel en werden daarom zonder voorafgaande isolering omgezet in de diazoketonen. Deze laatste konden door kristallisatie goed gezuiverd worden.

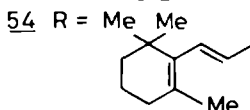
2.5.2 diazomethylketonen door de overdracht van een diazogroep.[†]

Een andere mogelijkheid tot bereiding van de benodigde diazomethylketonen wordt geboden door de diazogroepoverdracht methode zoals die werd beschreven door Regitz *et al.*^{29,30,31} (schema 2.17.).

2.17



53 R = (CH₃)₂C=CH-



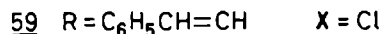
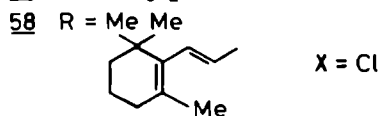
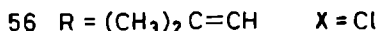
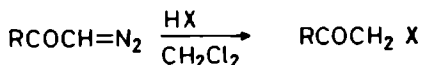
Bij het nawerken van de door Regitz *et al.* aanbevolen procedure bleek, dat er een hinderlijk bijproduct ontstaat doordat het α,β -onverzadigde keton eerst een Michael-additie van

[†] Dit gedeelte van het onderzoek werd uitgevoerd door E.A. de Boer

een methoxide-ion ondergaat. Dit bijproduct met de structuur $(\text{CH}_3)_2\text{C}(\text{OCH}_3)\text{CH}_2\text{COCH}=\text{N}_2$ werd in 28% opbrengst geïsoleerd wanneer methylformiaat werd gebruikt bij de formylering. Deze nevenreactie trad niet op bij gebruik van ethylformiaat. Vermoedelijk bevatte de methylester nog een kleine hoeveelheid methanol, die bij destillatie niet volledig verwijderd was. Volgens een recente publikatie van Harmon³² biedt het gebruik van diethyloxalaat i.p.v. ethylformiaat in sommige gevallen voordelen. Deze procedure werd gevolgd voor de bereiding van $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}=\text{CHCOCH}=\text{N}_2$ 55 uit benzalaceton.

De omzetting van de diazomethylketonen 53, 54 en 55 met HCl resp. HBr verliep uitstekend in dichloormethaan als oplosmiddel (schema 2.18.).

2.18



De keuze van het oplosmiddel is van groot belang. Wanneer bijv. ether wordt genomen, dan wordt naast polymerisatie producten slechts een geringe hoeveelheid α' -halogeenketon geïsoleerd.

2.6 DIVERSEN

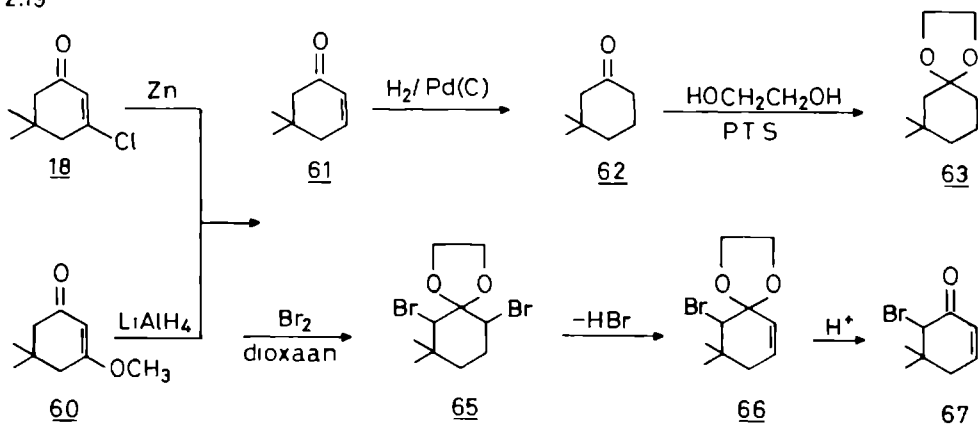
Naast de hiervoor vermelde methoden, waarmee telkens een aantal substraten gesynthetiseerd konden worden, werden een aantal andere mogelijkheden onderzocht, die op papier veelbelovend leken. Helaas leidden zij in de praktijk niet

tot het gewenste resultaat. Hieronder volgt een kort verslag van deze pogingen.

2.6.1 bromering/dehydrobromering van een α,β -onverzadigd ketaal

Zoals in § 2.4.2 reeds werd vermeld, kon m.b.v. PHT alleen dan selektief een α' -broom worden geïntroduceerd, wanneer de α,β -onverzadigde binding door een β -halogeen atoom was gedesactiveerd. Derhalve werd voor de bereiding van 6-broom-5,5-dimethyl-2-cyclohexenon (67) de in schema 2.19. weergegeven alternatieve synthese onderzocht.

2.19



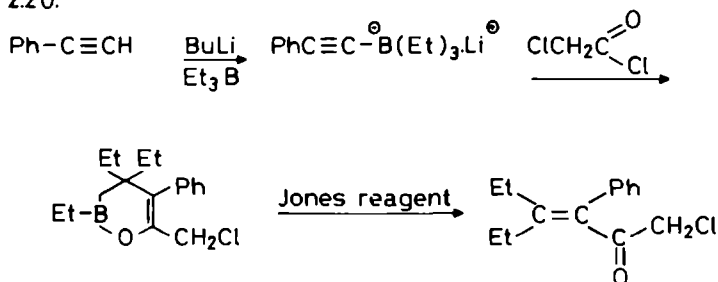
Het 3,3-dimethylcyclohexanonethyleenketaal (63) werd bereid uit 5,5-dimethyl-2-cyclohexenon (61) door reductie en ketalisering³⁴. Het cyclohexenon 61 werd verkregen uit 3-chloor-5,5-dimethyl-2-cyclohexenon door reductie met Zn^{35,36,37} of door behandeling van 3-methoxy-5,5-dimethyl-2-cyclohexenon met $LiAlH_4$ ^{36,38,39}. Het ketaal 63 reageerde met twee equivalenten broom⁴⁰ tot het 2,6-dibroom-3,3-dimethylcyclohexanonethyleenketaal 65. De dehydrobromering hiervan gaf grote moeilijkheden. Diverse basen werden geprobeerd, maar zelfs met KOH in glycerol bij 200° kon geen dehydrobromering bewerkstelligd worden. Een poging om 65 eerst te dekataly-

seren en vervolgens te dehydrobromeren had slechts de vorming van teerachtige produkten tot resultaat.

2.6.2 oxidatie van borolenen

Naar aanleiding van een publikatie van Naruse *et al.*⁴¹, waarin een nieuwe synthese van gesubstitueerde α,β -onverzadigde ketonen door oxidatie van 2-oxa-3-borolenen wordt beschreven, werd getracht 1-chloor-4-ethyl-3-fenyl-3-hexeen-2-on te bereiden (schema 2.20.)

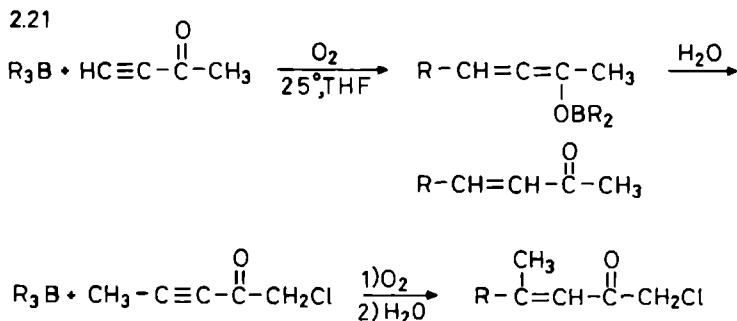
2.20.



Deze reactie, die wordt beschreven voor de synthese van borolenen met acetylchloride, lukte niet wanneer chlooracetylchloride werd gebruikt.

2.6.3 1,4-additie met trialkylboraan aan acetyleenketonen

Bekend is, dat met trialkylboraan een gekonjugeerde 1,4-additie aan acetylacetyleen kan worden uitgevoerd in de

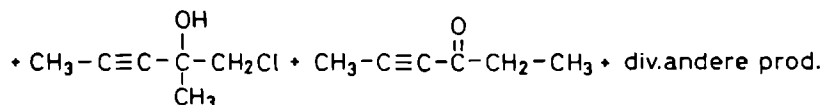
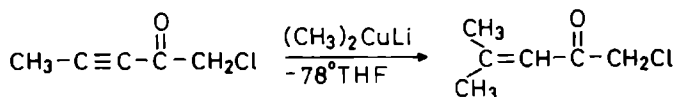
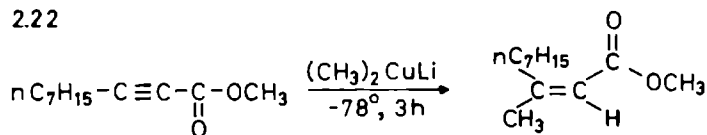


aanwezigheid van een katalytische hoeveelheid zuurstof⁴². Hydrolyse van het alleenintermediair leidt tot de vorming van het overeenkomstige α, β -onverzadigde methylketon. Getracht werd deze additie uit te voeren met 1-chloor-3-pentyn-2-on⁷. Ondanks herhaalde pogingen, waarbij ook gebruik werd gemaakt van radikaalinitiatoren als azobisisobutyronitril en dibenzoylperoxide, lukte het niet de gewenste omzetting te bewerkstelligen.

2.6.4 1,4-additie met dimethyلكoperlithium aan acetyleenketon

Van dialkyلكoperlithiumverbindingen is bekend dat zij een 1,4-additiereactie met alkynylverbindingen kunnen aangaan^{43,44,45}. Pogingen om deze 1,4-additie met dimethyلكoperlithium te bewerkstelligen aan 1-chloor-3-pentyn-2-on⁷

2.22

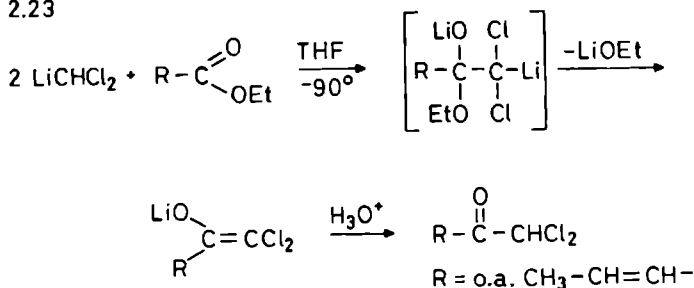


leidden echter tot een mengsel van produkten. Hierin was weliswaar het gewenste substraat 1-chloor-4-methyl-3-penteen-2-on aanwezig, maar in zeer lage opbrengst. Uit de spektra bleek, dat er tevens methylering aan de carbonylgroep had plaatsgevonden en ook het Cl-atoom door een methylgroep vervangen werd.

2.6.5 reaktie van α,β -onverzadigde ester met dimethyllithium

In een publikatie van Bacquet *et al.*⁴⁶ wordt vermeld dat behandeling van een ester met dihalogeenmethyllithium, gevolgd door hydrolyse, leidt tot de vorming van het overeenkomstige dihalogeenmethylketon (schema 2.23.).

2.23



Deze synthese werd nauwkeurig enige malen nagewerkt met $\text{R:CH}_3-\text{CH}=\text{CH}$, echter zonder enig resultaat.

2.7 EXPERIMENTEEL GEDEELTE

De massaspektra werden opgenomen met een Varian MS 1B dubbel fokusserende massaspektrometer op de afdeling Massaspektrometrie van het Organisch-Chemisch Laboratorium van de Universiteit te Nijmegen door L.P.G.M. Weys en J.M.F. Mous. De elementairanalyses werden uitgevoerd in de mikroanalytische afdeling van het Organisch-Chemisch Laboratorium van de Universiteit te Nijmegen door J. Diersmann en in de microanalytische afdeling van de Chemische Laboratoria van de Rijksuniversiteit te Groningen onder leiding van de heer A.F. Hamminga. De IR-spektra werden opgenomen met een Perkin Elmer 257 "Grating Spectrophotometer". De NMR-spektra werden opgenomen met een Varian A60, T60 of EM390 spektrometer met TMS ($\delta = 0$) als interne standaard. Ontkoppelings- en NOE-experimenten werden uitgevoerd op het EM390-apparaat

met een EM-3930 spindecoupler. De smeltpunten werden bepaald met een Reichert smeltpuntsmikroscoop en zijn niet gecorrigeerd. Bij de kolomchromatografie werd Kieselgel 60 (70-230 mesh, Merck) gebruikt. Bij de dunnc laag-chromatografie werden DC Fertiqplatten Kieselgel 60 F 254 (0.25 mm, Merck) gebruikt en bij de preparatieve dunnc laag-chromatografie PSC Fertiqplatten Kieselgel 60 F 254 (2mm, Merck).

2.7.1 fosforiumzouten en fosforanen

Trifeny1(3-chlooracetonyl)fosfoniumchloride

Deze verbinding werd bereid zoals beschreven door Hudson en Chopard¹. Een oplossing van trifeny1fosfine (100 g, 0.38 mol) en vers gedestilleerde 1,3-dichlooraceton (48.2 g, 0.38 mol) in 200 ml THF werd gedurende 4 uur onder terugvloeijing gekookt. Bij afkoelen van het reaktiemengsel tot kamertemperatuur werd een wit, kristallijn produkt verkregen (141 g, 95%), smpt 177-178°. Zuivering geschiedde door het produkt op te lossen in zo weinig mogelijk hete methanol en vervolgens ethylacetaat toe te voegen. Het aldus gezuiverde materiaal had een smeltpunt van 210-212° (lit.¹): 210-212°).

Trifeny1(3-chlooracetonyl)fosforaan 1a

Deze verbinding werd eveneens bereid zoals werd beschreven door Hudson en Chopard¹. Een oplossing van Na₂CO₃ (35 g, 0.31 mol) in 200 ml water werd snel en onder krachtig roeren toegevoegd aan een oplossing van trifeny1(3-chlooracetonyl)fosfoniumchloride in methanol (300 ml). Het mengsel werd vervolgens met 700 ml water verdund. Na 20 tot 30 min staan werd het gevormde witte neerslag verzameld en aan de lucht gedroogd. Opbrengst 223 g (95%), smpt 179-180° (lit.¹): 179-180°).

Trifenyl(3-broomacetyl)fosfoniumbromide

1,3-Dibroomaceton⁴⁷ (21.6 g, 0.100 mol) werd opgelost in 25 ml THF. Hieraan werd onder roeren 36.2 g (0.100 mol) trifenylfosfine in 50 ml THF toegedruppeld. Er trad een exotherme reactie op. Nadat ca. 1/3 van de trifenylfosfine oplossing was toegedruppeld, werd een wit neerslag zichtbaar. Na het toevoegen werd dit afgefiltreerd en aan de lucht gedroogd. Het is in deze vorm direct bruikbaar voor verdere omzetting tot het fosforaan. Het zout kan op dezelfde wijze als het trifenyl(3-chlooracetyl)fosfoniumchloride gezuiverd worden. Opbrengst 83%, smpt 196-198° (ontleding).

Trifenyl(3-broomacetyl)fosforaan

Trifenyl(3-broomacetyl)fosfoniumbromide (144 g, 0.30 mol) werd opgelost in 150 ml methanol. Hieraan werd een oplossing van 17 g (0.15 mol) Na₂CO₃ in 100 ml water toegevoegd onder krachtig roeren. Na ± 10 min werd het mengsel met 350 ml water verdund en na nog 30 min werd het neerslag afgefiltreerd en gedroogd boven vast NaOH. Opbrengst 91%, smpt 158-160° (ontleding).

Trifenyl(3,3-dichlooracetyl)fosforaan 9

De bereidingswijze van deze verbinding is ontleend aan Le Corre³. De gepubliceerde werkwijze leidde echter bij nawerken tot zeer lage opbrengsten. Redelijke opbrengsten werden verkregen met de volgende, gemodificeerde methode: Aan 230 ml van een oplossing van Na-t-amylaat in toluen (0.75 N) werd onder roeren 63 g (0.165 mol) trifenylmethylfosfoniumbromide toegevoegd. Na nog 30 min roeren werd de aldus verkregen oplossing gekoeld in een ijsbad. Vervolgens werd snel 28 g (0.165 mol) dichloorazijnzure ethylester onder roeren toegevoegd, waarbij de temperatuur van het reactiemengsel op 0° werd gehouden. Het oplosmiddel werd daarna afgedampt waarbij de temperatuur beneden 70° werd

gehouden. Het residu werd opgenomen in 160 ml kokende ethanol. Na filtreren en koelen kristalliseerde een gedeelte van het produkt uit. Na indampen van de moederloog tot 1/4 van het oorspronkelijke volume werd een tweede oogst binnengehaald. Kristallisatie van het ruwe produkt uit ethanol gaf 34.8 g (55%) van het fosforaan 9, smpt 184° (lit.³): 183° .

Trifenyl(1-broom-3-chlooracetyl)fosforaan 15

Voor de synthese van deze verbinding werd de werkwijze van Märkl⁶ gevolgd. Aan een oplossing van 10 mmol (35.2 g) trifenyl(3-chlooracetyl)fosforaan 1a en 11 mmol (11.1 g) vers gedestilleerde triethylamine in 25 ml chloroform werd bij 10° druppelsgewijs 10 mmol (16 g) broom in 10 ml chloroform toegevoegd. Vervolgens werd het reaktiemengsel twee maal met water gewassen om het triethylammoniumbromide te verwijderen. Daarna werd de organische laag gedroogd op MgSO_4 en het oplosmiddel afgedampt. Het residu werd gekristalliseerd uit chloroform-petroleumether (kpt $40-60^{\circ}$). Het wit kristallijne fosforaan werd verkregen in een opbrengst van 71% (smpt $170-171^{\circ}$, ontleding). MS: M^+ bij m/e 430, 432, 434, intensiteitsverhouding 34:42:12 (karakteristiek voor BrCl-verbindingen). Analyse: gevonden, C 57.39, 57.40; H 3.95, 4.09; Cl 8.48, 8.57; Br 18.52, 18.62; P 7.24, 7.34. Berekend voor $\text{C}_{21}\text{H}_{17}\text{BrClOP}$: C 58.46; H 3.94; Cl 8.21; Br 18.52; P 7.18.

2.7.2 synthese van $\text{RCH}=\text{CHCOCH}_2\text{Cl}$ m.b.v. de Wittig-reaktie

Verbindingen van het type $\text{RCH}=\text{CHCOCH}_2\text{Cl}$ werden verkregen uit een aldehyde en het fosforaan 1a (schema 2.2.). De gevolgde werkwijzen vertonen veel overeenkomst met die beschreven door Hudson en Chopard¹.

1-Chloor-3-penteen-2-on 2

Een mengsel van trifenyl(3-chlooracetyl)fosforaan 1a (140 g, 0.30 mol) en 132 g (4.0 mol) aceetaldehyde, waaraan een weinig hydrochinon was toegevoegd, werd gedurende 15 uur onder stikstof geroerd. Met een op -20° gekoelde bolkoeler werd verdamping van het aceetaldehyde tegengegaan. Na affiltreren van het bij de reactie gevormde trifenylfosfineoxide werd de overmaat aldehyde afgedestilleerd. Destillatie van het residu leverde 21 g (60%) 2, kpt $69-70^{\circ}/15$ mm Hg, smpt 10° . IR (film): $\nu(\text{C=O})$ 1685, $\nu(\text{C=C})$ 1630 cm^{-1} . NMR (CCl_4): δ 1.77 (d, $\text{CH}_3\text{CH=}$, J 6 Hz, allyl-koppeling 1 Hz), 3.83 (s, CH_2Cl), 5.67 (d, CH=CHCO , J 14 Hz, dit wijst op de *trans*-konfiguratie), 6.06-6.60 (d van kwart, $\text{CH}_3\text{CH=CH}$, J_1 14 Hz, J_2 6 Hz) ppm.

1-Chloor-3-hexeen-2-on 3

Als beschreven voor 2 werd uit 5 equiv. propionaldehyde en 1 equiv. fosforaan 1a na een reaktietijd van 5 dagen de verbinding 3 in 77% opbrengst geïsoleerd. Opgemerkt dient te worden dat er enkele druppels water aan het reaktiemengsel werden toegevoegd. Kpt 3: $73-74^{\circ}/16$ mm Hg. Smpt: -1° . IR (film): $\nu(\text{C=O})$ 1680, $\nu(\text{C=C})$ 1625 cm^{-1} . NMR (CCl_4): δ 1.07 (t, CH_3CH_2 , J 7 Hz), 2.30 (kwint, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}$, J 16 Hz), 4.23 (s, COCH_2Cl), 6.27 (d, COCH=CH , J 16 Hz), 6.87-7.33 (d van t, CH=CHCH_2 , J_1 16 Hz, J_2 7 Hz) ppm. J_1 wijst op *trans*-structuur.

1-Chloor-3-hepteen-2-on 4

Uitgaande van butyraldehyde en het fosforaan 1a werd als beschreven voor 3 na een reaktietijd van 36 u het produkt 4 als een kleurloze olie-achtige vloeistof verkregen in een opbrengst van 70%, kpt $87-89^{\circ}/22$ mm Hg, smpt 11.5° . IR (film): $\nu(\text{C=O})$ 1680, $\nu(\text{C=C})$ 1630 cm^{-1} . NMR (CCl_4): δ 1.00 (t, CH_3CH_2 , J 7 Hz), 1.36 (sext., $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2$, J 7 Hz), 2.27 (kwart, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH=}$, J 7 Hz), 4.22 (s, COCH_2Cl), 6.32

(d, $\text{COCH}=\text{CH}$, J 16 Hz), 6.80-7.30 (d van t, $\text{CH}=\text{CHCH}_2$, J_1 16 Hz, J_2 7 Hz) ppm. De J van 16 Hz wijst op *trans*-structuur.

1-Chloor-5-methyl-3-hexeen-2-on 5

Op de wijze als beschreven voor 3 werd uit 1 equiv. fosforaan 1a en 5 equiv. isobutyraldehyde na een reactie van 6 dagen het produkt 5 in 39% opbrengst verkregen als een gelige vloeistof, kpt $64^\circ/3.5$ mm Hg. IR (film): $\nu(\text{C}=\text{O})$ 1670, $\nu(\text{C}=\text{C})$ 1620 cm^{-1} . NMR (CCl_4): δ 1.04 [d, $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$, J 7 Hz], 2.04-2.67 [m, $(\text{CH}_3)_2\text{CHCH}=\text{CH}$], 4.05 (s, COCH_2Cl), 6.20 (d, $\text{COCH}=\text{CH}$, J 16 Hz), 6.72-7.11 (d van d, $\text{CHCH}=\text{CH}$, J_1 16 Hz, J_2 7 Hz) ppm. J_1 van 16 Hz wijst op *trans*-structuur.

1-Chloor-6-methyl-3-hepteen-2-on 6

Uitgaande van isovaleraldehyde is deze synthese verder gelijk aan die voor 3. Na een reaktietijd van 5 dagen en na herhaalde destillatie werd het produkt 6 verkregen als een kleurloze olie-achtige vloeistof, kpt $84-86^\circ/4.5$ mm Hg. IR (film): $\nu(\text{C}=\text{O})$ 1680, $\nu(\text{C}=\text{C})$ 1630 cm^{-1} . NMR (CDCl_3): δ 0.97 [d, $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$, J 6 Hz], 1.3-2.3 [m, $(\text{CH}_3)_2\text{CHCH}_2$], 2.13 (t, $\text{CHCH}_2\text{CH}=\text{CH}$, J 7 Hz), 4.13 (s, COCH_2Cl), 6.23 (d, $\text{COCH}=\text{CH}$, J 16 Hz), 6.67-7.14 (d van t, $\text{CH}=\text{CHCH}_2$, J_1 16 Hz, J_2 7 Hz). J van 16 Hz wijst op *trans*-structuur.

1-Chloor-5-fenyl-3-hexeen-2-on 7

Een mengsel van 3.53 g (0.010 mol) fosforaan 1a en 6.7 g (0.050 mol) hydratropaldehyde, waaraan een weinig tri(tert.butyl)fenol was toegevoegd, werd in het donker onder stikstof gedurende 5 dagen geroerd. Van het nu homogene gele mengsel werd de overmaat hydratropaldehyde zo goed mogelijk afgedestilleerd (kpt $33^\circ/0.3$ mm Hg) op een oliebad van 50° . De temperatuur mag niet boven 70° komen, omdat dan snelle polymerisatie plaatsvindt. Het residu, een gele olie, werd verscheidene malen met droge ether geëxtraheerd, waarbij het trifenyfosfincooxide niet in oplossing ging.

De gezamenlijke extrakten werden ingedampt en het residu (0.85 g) vervolgens m.b.v. de "korte kolom techniek" gechromatografeerd. Hiervoor werd een kolom van 50 cm lengte en 3 cm doorsnede gevuld met 140 g silicagel type C "nach Stahl" in tolueen. Het eluens, eveneens tolueen, werd met een pomp onder een druk van 2 atm. doorgeperst. Fraktioneering geschiedde door telkens porties van 20 ml op te vangen. De eerste frakties bevatten resten hydratroopaldehyde, dan volgde *cis*-1-chloor-5-fenyl-3-hexeen-2-on en daarna het *trans*-isomeer, terwijl resten trifenylfosfineoxide op de kolom achterbleven. Opbrengst *cis*-isomeer: 0.08 g (4%). IR (film): $\nu(\text{C=O})$ 1707, $\nu(\text{C=C})$ 1618 cm^{-1} . NMR (CDCl_3): δ 1.36 (d, PhCHCH_3 , J 8 Hz), 4.01 (s, COCH_2Cl), 4.60-4.90 (m, PhCHCH_3), 6.07-6.35 (d van d, CHCH=CH , J_1 8 Hz, J_2 8 Hz), 6.13 (d, COCH=CH , J 8 Hz), 7.16 (s, C_6H_5) ppm. De koppelingskonstante van 8 Hz wijst op de *cis*-structuur. Opbrengst *trans*-isomeer: 0.72 g (36%). IR (film): $\nu(\text{C=O})$ 1690, $\nu(\text{C=C})$ 1625 cm^{-1} . NMR (CDCl_3): δ 1.36 (d, PhCHCH_3 , J 8 Hz), 3.3-3.7 (m, PhCHCH_3), 4.00 (s, COCH_2Cl), 6.10 (d, COCH=CH , J 16 Hz), 6.82-7.18 (d van d, CH=CH-CH , J_1 16 Hz, J_2 6 Hz), 7.04-7.40 (m, C_6H_5) ppm. De koppelingskonstante van 16 Hz wijst op de *trans*-configuratie.

1-Chloor-3,5-heptadieen-2-on 8

Na een reactie van 16 u werd uit crotonaldehyde en het fosforaan 1a (zie werkwijze bij 3), na afdampen van de overmaat aldehyde een residu verkregen dat met cyclohexaan werd geëxtraheerd. Bij koeling van de cyclohexaan-extrakten tot 0° kristalliseerde trifenylfosfineoxide uit. Na filtreren en drogen werd het oplosmiddel afgedampt en het residu gechromatografeerd over een Florisilkolom met ether als loopmiddel. Hierbij bleef het nog resterende trifenylfosfineoxide op de kolom achter. Verkregen werd 8 in een opbrengst van 1% als gele kristallen, die boven 50° ontleedden. NMR (CDCl_3): δ 1.88 (d, $\text{CH}_3\text{CH=}$, J 4 Hz), 4.00 (s, COCH_2Cl), 5.97-6.46 (m, 3 vinyl-H's), 7.00-7.33 (m,

1 vinyl-H) ppm.

1-Broom-3-hexeen-2-on

De synthese is gelijk aan die van 3, met dit verschil, dat het trifenyl(3-broomacetyl)fosforaan werd gebruikt i.p.v. 1a. Opbrengst 41%, kpt 66-68^o/2.7 mm Hg. IR (film): $\nu(\text{C=O})$ 1680, $\nu(\text{C=C})$ 1625 cm^{-1} . NMR (CCl_4): δ 1.10 (t, CH_3CH_2 , J 7 Hz), 2.08 (kwint, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH=}$, J 7 Hz), 3.90 (s, COCH_2Br), 6.10 (d, COCH=CH , J 16 Hz), 6.67-7.10 (d van t, CH=CHCH_2 , J₁ 16 Hz, J₂ 7 Hz). De koppelingskonstante van 16 Hz duidt op de *trans*-geometrie.

2.7.3 synthese van RCH=CHCOCHCl_2 m.b.v. de Wittig-reaktie

Verbindingen van het type RCH=CHCOCHCl_2 werden verkregen door trifenyl(3,3-dichlooracetyl)fosforaan 9 onder stikstof bij kamertemperatuur te roeren met overmaat aldehyde. Om polymerisatie tegen te gaan, werd een weinig hydrochinon aan het reaktiemengsel toegevoegd. Nadat het aanvankelijk heterogene mengsel homogeen was geworden, werd de overmaat aldehyde afgedestilleerd en het residu in cyclohexaan opgenomen. Na kristallisatie van het trifenylfosfineoxide werd de oplossing gefiltreerd en ingedampt. Het residu werd onderworpen aan gefraktioneerde destillatie bij verminderde druk.

1,1-Dichloor-3-hexeen-2-on 10

Deze verbinding werd, uitgaande van propionaldehyde, volgens het algemene voorschrift bereid in een opbrengst van 47%, kpt 35-37^o/1 mm Hg. IR (film): $\nu(\text{C=O})$ 1695, $\nu(\text{C=C})$ 1630 cm^{-1} . NMR (CDCl_3): δ 1.10 (t, CH_3CH_2 , J 7 Hz), 2.31 (kwint, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH=}$, J 7 Hz), 5.84 (s, COCH_2Cl), 6.50 (d, COCH=CH , J 15 Hz), 6.96-7.39 (d van t, $\text{CH}_2\text{CH=CH}$, J₁ 15 Hz, J₂ 7 Hz) ppm. De koppelingskonstante van 15 Hz wijst op *trans*-geometrie.

1,1-Dichloor-3-hepteen-2-on 11

Volgens het algemene voorschrift werd, uitgaande van butyraldehyde, de verbinding 11 verkregen als een kleurloze olie in een opbrengst van 52%, kpt 74° / 5 mm Hg. IR (film): $\nu(\text{C=O})$ 1700, $\nu(\text{C=C})$ 1630 cm^{-1} . NMR (CDCl_3): δ 1.10 (t, CH_3CH_2 , J 7 Hz), 1.72 (m, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2$), 2.34 (kwart, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH=}$, J 7 Hz), 5.95 (s, COCH_2Cl), 6.70 (d, COCH=CH , J 15.5 Hz, *trans*-koppeling), 7.00-7.63 (d van t, CH=CHCH_2 , J_1 15.5 Hz, J_2 7 Hz) ppm.

2.7.4. synthese van $\text{C}_2\text{H}_5\text{CH=CHBrCOCH}_2\text{Cl}$ m.b.v. de Wittig-reaktie

1-Chloor-3-broom-3-hexeen-2-on 16

Trifenyl(1-broom-3-chlooracetyl)fosforaan 15 (15 g, 0.035 mol) werd met 29 g (0.5 mol) propionaldehyde en een weinig hydrochinon bij kamertemperatuur onder stikstof en onder uitsluiting van licht gedurende 4 dagen geroerd. Niet gereageerd fosforaan (7.5 g) werd afgefiltreerd en overmaat aldehyde afgedampt. Aan het residu werd cyclohexaan toegevoegd, waarbij een gomachtig neerslag ontstond, dat grondig geëxtraheerd werd met cyclohexaan. De cyclohexaan-extracten werden gekombineerd en ingedampt. Het residu (4 g) bevatte volgens TLC 4 produkten. Kolomchromatografie over silicagel (200 g) met benzeen als eluens leverde het gewenste produkt 16. Het werd voorafgegaan door een niet-geïdentificeerde verontreiniging. Opbrengst 1.26 g (34%, berekend op gereageerd fosforaan). Verdere zuivering geschiedde door kristallisatie bij 0° uit petroleumether. Smpt 15° . IR (film): $\nu(\text{C=O})$ 1690 (breed), $\nu(\text{C=C})$ 1610 cm^{-1} . NMR (CDCl_3): δ 1.15 (t, CH_3CH_2 , J 7 Hz), 2.40 (kwint, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH=}$, J 7 Hz), 5.30 (s, COCH_2Cl), 7.23 (t, $\text{CH}_2\text{CH=}$, J 7 Hz) ppm.

2.7.5. synthese van α,α -dibroomaldehyden

Algemene werkwijze. Volgens een voorschrift van Verh 

*et al.*⁴ werden 0.50 mol vers gedestilleerd aldehyde RCH_2CHO en 0.50 mol (52.5 ml) *tert*-butylamine bij 0° gemengd. Door waterafscheiding werd het reaktiemengsel troebel. Na toevoeging van 250 ml CCl_4 werd gedroogd met Na_2SO_4 en K_2CO_3 . Na een nacht werd aan de gefiltreerde oplossing onder roeren bij kamertemperatuur 100 g N-broomsuccinimide (NBS) toegevoegd over een periode van 2 uur. Na nog een nacht roeren bij 40° werd het neerslag van succinimide afgefiltreerd en de oplossing ingedampt. Aan het residu werd onder koelen met ijs langzaam 250 ml gekoncentreerd zoutzuur toegevoegd en het reaktiemengsel gedurende een nacht geroerd. Door extractie met dichloormethaan, drogen en destillatie werd vervolgens het dibroomaldehyde geïsoleerd.

α,α -Dibroompropionaldehyde 12, opbrengst 65%, uitgaande van propionaldehyde, kpt $32-35^\circ/12$ mm Hg; NMR (CCl_4): δ 2.45 (s, CH_3), 9.15 (s, HC=O) ppm.

α,α -Dibroombutyraldehyde 13, opbrengst 50%, (lit.⁴ 72%), uit butyraldehyde, kpt $55^\circ/12$ mm Hg (lit.⁴ $55-56^\circ/12$ mm Hg); NMR (CCl_4): δ 1.22 (t, CH_3CH_2 , J 7 Hz), 2.44 (kwart, CH_3CH_2 , J 7 Hz), 9.20 (s, HC=O) ppm.

α,α -Dibroomisovaleraldehyde 14, opbrengst 25%, uit isovaleraldehyde (dit werd vooraf ontdaan van isovaleriaanzuur m.b.v. NaHCO_3); NMR (CCl_4): δ 1.15 [d, $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$, J 7 Hz], 2.45 [m, $\text{HC}(\text{CH}_3)_2$], ± 10 (s, HC=O) ppm.

2.7.6 synthese van $\text{ICBr}_2\text{C}=\text{C}^1\text{OCH}_3$ m.b.v. de Wittig-reaktie

Algemene werkwijze. Aan een oplossing van 0.10 mol α,α -dibroomaldehyde in 250 ml benzeen werd langzaam 32 g (0.10 mol) trifenylacetylfosforaan toegevoegd. Het reaktiemengsel werd warm, terwijl het fosforaan langzaam in oplossing ging (ca. 1 uur). Na een nacht roeren werd het benzeen m.b.v. een lange vigreux afgedestilleerd. Aan het residu werd 250 ml cyclohexaan toegevoegd. Na afkoelen bij 0° kristalliseerde langzaam trifenylfosfineoxide uit. Na filtreren werd het filtraat voorzichtig ingedampt. Het aldus verkregen produkt

was voldoende zuiver.

5,5-Dibroom-3-hexeen-2-on, 12, opbrengst 80%. NMR (CCl_4): δ 2.17 (s, COCH_3), 2.6 (s, CH_3CBr_2), 6.0 (d, CH=CHCO , J 16 Hz), 6.98 (d, $\text{CBr}_2\text{CH=CH}$, J 16 Hz, *trans*-konfiguratie) ppm.

5,5-Dibroom-3-hepteen-2-on, 13, opbrengst 80%. NMR (CCl_4): δ 1.18 (t, CH_3CH_2 , J 7 Hz), 2.27 (s, COCH_3), 2.47 (kwart, CH_3CH_2 , J 7 Hz), 6.23 (d, CH=CHCO , J 16 Hz), 6.92 (d, $\text{CBr}_2\text{CH=CH}$, J 16 Hz, *trans*-konfiguratie) ppm.

5,5-Dibroom-6-methyl-3-hepteen-2-on, 14, opbrengst 45%. NMR (CCl_4): δ 1.13 [d, $(\text{CH}_3)_2\text{CH-}$, J 7 Hz], 2.40 (s, CH_3CO), 2.63 [sept., $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$, J 7 Hz], 5.13 (d, CH= , J 10 Hz), 6.22 (d, CH= , J 10 Hz) ppm. Dit produkt werd gescheiden van het bijprodukt:

5-Broom-6-methyl-3,5-heptadieen-2-on (ontstaan door dehydrobromering) d.m.v. kolomchromatografie over silicagel met dichloormethaan, NMR (CCl_4): δ 2.15 [s, $(\text{CH}_3)_2\text{C=}$], 2.30 (s, CH_3CO), 6.31 (d, CH=CHCBr , J 15 Hz), 7.42 (d, CH=CHCO , J 15 Hz, *trans*-konfiguratie) ppm.

2.7.7 synthese en reductie van α,β -alkynyl- α' -halogeenketonen

1-Chloor-3-pentyn-2-on (17, R=CH₃) werd bereid door condensatie van chlooracetylchloride en het natriumzout van propyn volgens Cymerman Craig *et al.*⁷ in een opbrengst van 52% (lit.⁷ 62%), kpt 71°/17 mm Hg, smpt 13.5°. IR (film): $\nu(\text{C}\equiv\text{C})$ 2210, $\nu(\text{C=O})$ 1670 cm^{-1} . NMR (CCl_4): δ 2.10 (s, CH_3), 4.14 (s, CH_2Cl) ppm.

1-Chloor-3-hexyn-2-on (17, R=C₂H₅) werd op analoge wijze verkregen, uitgaande van het Na-zout van butyn, in een opbrengst van 41%, kpt 76-80°/14 mm Hg. IR (film): $\nu(\text{C}\equiv\text{C})$ 2205, $\nu(\text{C=O})$ 1672 cm^{-1} . NMR (CDCl_3): δ 1.33 (t, CH_3CH_2 , J 7 Hz), 2.62 (kwart, CH_3CH_2 , J 7 Hz), 4.23 (s, CH_2Cl) ppm. (WAARSCHUWING: dit produkt ontbrandt spontaan boven 140°C!).

Hydrogenering 1-chloor-3-pentyn-2-on

Een oplossing van 155 mg (1.33 mmol) van deze verbinding in 35 ml hexaan, waaraan een kleine hoeveelheid van de katalysator Pd/C was toegevoegd, werd met H₂ (1 atm) geschud tot 1 equiv. H₂ (38 ml) was opgenomen. Uit NMR gegevens bleek, dat een mengsel van cis- en trans-1-chloor-3-penteen-2-on (2) was ontstaan, dat verder niet kon worden gescheiden. Hydrogenering van 1-chloor-3-hexyn-2-on op deze wijze leverde een cis/trans-mengsel van 1-chloor-3-hexeen-2-on (3). In beide gevallen duiden de NMR-gegevens op een hoge opbrengst (90%) aan de gewenste produkten; bij verdere zuivering trad echter ernstige teervorming op.

2.7.8 synthese van α,β -onverzadigde- β -halogeenketonen

3-Chloor-5,5-dimethyl-2-cyclohexeen-1-on 18 werd bereid uit 5,5-dimethylcyclohexaan-1,3-dion (dimedon) volgens het voorschrift van Crossley *et al.*⁴⁸. Opbrengst 72% (lit.⁴⁸ 66%), kpt 100°/18 mm (lit.³⁵ 99°/20 mm). IR (film): ν [C(CH₃)₂] 2960, 2870, ν (C=O) 1670, ν (C=C) 1610 cm⁻¹. NMR (CCl₄): δ 1.12 [s, C(CH₃)₂], 2.26 (s, CH₂CO), 2.41 [d, CH₂C(Cl)=, J 1 Hz], 6.65 (d, CH=, J 1 Hz) ppm.

1-Fenyl-2,4-pentaandion 20

De methode van Zellars en Levine¹⁵ werd enigszins gewijzigd. Aan een suspensie van 31.2 g (0.80 mol) natriumamide in 200 ml ether werd onder krachtig roeren een oplossing van 23.2 g (0.40 mol) aceton in 100 ml ether zodanig toegevoegd, dat het reaktiemengsel rustig kookte. Na het toevoegen (ca. 15 min) werd de verkregen suspensie nog 30 min geroerd, waarna een oplossing van fenylazijnzure methyl-(of ethyl)ester (120 resp. 131 g, 0.80 mol) in 100 ml ether werd toegevoegd. Het reaktiemengsel werd nog 4 uur onder terugvloeiing gekookt, de kleur veranderde hierbij van lichtgeel naar roodbruin. Vervolgens werd het gekoelde

mengsel uitgegoten op een mengsel van ijs en 250 ml gekonc. zoutzuur. De geelgekleurde waterfase werd 3x geëxtraheerd met ether. Dit extrakt werd, na combinatie met de oorspronkelijke dieplood gekleurde etherlaag, gewassen met een verzadigde waterige NaHCO_3 -oplossing. Hierbij werd o.m. het door verzeeping van de overmaat ester ontstane fenylazijnzuur verwijderd. Na drogen over MgSO_4 werd de ether afgedampt. Het aldus verkregen roodbruine residu werd *in vacuo* gefractioneerd, waarbij twee frakties werden opgevangen, nl. i. 139-141^o/14 mm Hg en ii. 142-144^o/14 mm Hg. De eerste fraktie was 1-fenyl-2,4-pentaandion, opbrengst 47.2 g. De tweede fraktie bevatte naast dit dion fenylazijnzuur, dat langzaam uitkristalliseerde. M.b.v. kolomchromatografie over silicagel met tolueen als eluens kon 3.6 g dion worden verkregen. Totale opbrengst 50.8 g (72%, lit.⁴⁹ 30%). IR (film): $\nu(\text{C=O})$ 1705, 1725, $\nu(\text{C=C})$ 1500-1680 cm^{-1} . NMR (CCl_4): δ 1.82 (s, CH_3), 3.40 (s, CH_2), 5.26 (s, $=\text{CH}$), 7.14 (s, C_6H_5), 14.89 (s, OH) ppm. Volgens de in de lit.⁴⁹ beschreven methode werd het dion geïsoleerd m.b.v. een koperchelaat; bij nawerken bleek het resultaat onbevredigend.

trans-4-Chloor-1-fenyl-3-penteen-2-on 21

Aan een oplossing van 4.00 g (22.7 mmol) 1-fenyl-2,4-pentaandion (20) en 8.94 g (34.1 mmol) trifenylfosfine in 15 ml chloroform werd onder roeren bij 55-60^o een oplossing van 4.00 g (26.0 mol) tetrachloorkoolstof in 5 ml chloroform in 10 min toegevoegd. Hierna werd nog 5 uur bij 60^o geroerd. Het oplosmiddel werd *in vacuo* afgedestilleerd. Het gevormde fosfoniumzout werd vervolgens verwijderd door het vrij viskeuze residu over een korte silicagel-kolom te chromatograferen met dichloormethaan als eluens. Na indampen van het eluaat werd het residu door kolomchromatografie over silicagel met tolueen als eluens gescheiden. Hierbij werden verschillende produkten geïsoleerd, nl.: i 4-Chloor-1-fenyl-3-penteen-2-on 21. Rf 0.53, Opbrengst 21.7 g (49%). IR (film): $\nu(\text{C=O})$ 1680, $\nu(\text{C=C})$ 1599 cm^{-1} .

- NMR (CCl₄): δ 2.49 (d, CH₃, J 1.2 Hz), 3.59 (s, CH₂), 6.41 (kwart, =CH, J 1.2 Hz), 7.01-7.38 (m, C₆H₅) ppm.
- ii* 2-Chloor-1-fenyl-2-penteen-4-on 22. Rf 0.45, opbrengst 0.22 g (5%). IR (film): ν (C=O) 1689, ν (C=C) 1593 cm⁻¹. NMR (CCl₄): δ 2.15 (s, CH₃), 4.15 (s, CH₂), 6.49 (s, =CH), 7.03-7.27 (m, C₆H₅) ppm.
- iii* 2-Chloor-1-fenyl-1-penteen-4-on 23. Rf 0.34, opbrengst 0.17 g (4%). IR (film): ν (C=O) 1719, ν (C=C) 1633 cm⁻¹. NMR (CCl₄): δ 2.10 (s, CH₃), 3.43 (s, CH₂), 6.80 (s, =CH), 6.90-7.33 (m, C₆H₅) ppm.
- iv* 2-Chloor-1-fenyl-1-penteen-4-on 24. Rf 0.20, opbrengst 1.26 g (29%). IR (film): ν (C=O) 1716, ν (C=C) 1637 cm⁻¹. NMR (CCl₄): δ 2.07 (s, -CH₃), 3.39 (s, CH₂), 6.52 (s, =CH), 7.02-7.63 (m, C₆H₅) ppm. Uit de spektra blijkt duidelijk dat 23 en 24 geometrische isomeren zijn, echter de geometrie kon niet worden vastgesteld.

trans- en cis-4-Broom-1-fenyl-3-penteen-2-on 25 en 26

De bereiding van deze verbindingen is analoog aan die van de overeenkomstige 4-chloorverbindingen (zie hiervoor) met dien verstande, dat hier tetrabroommethaan i.p.v. tetrachloormethaan werd gebruikt en er slechts 3 uur geroerd behoefde te worden. Na opwerken en kolomchromatografie (SiO₂/tolueen) werden de volgende produkten verkregen:

- i* trans-Isomeer 25, Rf 0.60, opbrengst 62%. IR (film): ν (C=O) 1687, ν (C=C) 1596 cm⁻¹. NMR (CCl₄): δ 2.63 (d, CH₃, J 1.4 Hz), 3.51 (s, CH₂), 6.59 (kwart, =CH, J 1.4 Hz), 6.95-7.43 (m, C₆H₅) ppm.
- ii* cis-Isomeer 26, Rf 0.38, opbrengst 17%. IR (film): ν (C=O) 1688, ν (C=C) 1600 cm⁻¹. NMR (CCl₄): δ 2.31 (d, CH₃, J 1.2 Hz), 3.67 (s, CH₂), 6.45 (kwart, =CH, J 1.2 Hz), 6.94-7.43 (m, C₆H₅) ppm.
- iii* 2-Broom-1-fenyl-1-penteen-2-on 27, Rf 0.25, opbrengst 11%. IR (film): ν (C=O) 1715, ν (C=C) 1632 cm⁻¹. NMR (CCl₄): δ 2.17 (s, CH₃), 3.58 (s, CH₂), 6.81 (s, =CH), 6.91-7.69 (m, -C₆H₅) ppm. (De configuratie rond de

dubbele binding kon niet worden vastgesteld).

trans- en cis-2-Chloor-3-penteen-4-on 37 en 38 werden bereid volgens Gruber *et al.*¹⁴, uitgaande van 10 g (0.10 mol) acetylaceton. Het opwerken geschiedde door het reaktiemengsel met dichloormethaan te verdunnen, waarbij de fosfoniumzouten oplostten. Nadat drie maal met een gelijk volume water was gewassen, werd de organische laag gedroogd en werd vervolgens m.b.v. een lange vigreux onder zacht verwarmen het oplosmiddel afgedestilleerd. Aan het vrij viskeuze residu werd onder roeren pentaan toegevoegd, waarbij zich een fijn verdeeld neerslag van fosfoniumzouten afscheidde. Na filtratie werd het oplosmiddel van het filtraat afgedestilleerd en het residu gefractioneerd *in vacuo*. Verkregen werd een mengsel van *cis*- en *trans*-produkt, als een kleurloze olie, opbrengst 7.68 g, kpt 51-53^o/31 mm Hg. Het residu van deze destillatie bleek na chromatografie (SiO₂/ether) nog 3.21 g van het *cis/trans*-mengsel op te leveren. Totale opbrengst 10.8 g (92%). M.b.v. kolomchromatografie (SiO₂/CH₂Cl₂) werden het *cis*- en *trans*-isomeer afzonderlijk verkregen in opbrengsten van 13 resp. 79%.

trans-Isomeer 37, Rf 0.60. IR (film): $\nu(\text{C=O})$ 1687, $\nu(\text{C=C})$ 1600 cm⁻¹. NMR (CCl₄): δ 2.14 (s, COCH₃), 2.49 (d, CH₃, J 1.3 Hz), 6.42 (kwart, =CH, J 1.3 Hz) ppm.

cis-Isomeer 38, Rf 0.43. IR (film): $\nu(\text{C=O})$ 1695, $\nu(\text{C=C})$ 1610 cm⁻¹. NMR (CCl₄): δ 2.23 (d, CH₃, J 1.1 Hz), 2.26 (s, COCH₃), 6.20 (kwart, =CH, J 1.1 Hz) ppm.

2.7.9 bromering m.b.v. PHT

Algemeen voorschrift

Een oplossing van 32.8 mmol van een β -halogeen- α,β -onverzadigd keton, 24 g (45 mmol) pyrrolidonhydrotribromide⁹ en 4 g (50 mmol) pyrrolidon in 800 ml THF werd gedurende 4-6 u onder terugvloeiing gekookt, tot alle uitgangsstof, blijkens een GLC of TLC, was verdwenen. Vervolgens

werd het reaktiemengsel gefiltreerd, de THF afgedampt en het residu opgenomen in ether. Deze oplossing werd achtereenvolgens met verzadigde natriumthiosulfaatoplossing, verdund zoutzuur, verzadigde bicarbonaatoplossing en water gewassen. Na drogen en afdampen van het oplosmiddel werd het residu gezuiverd m.b.v. destillatie of kolomchromatografie.

6-Broom-3-chloor-5,5-dimethyl-2-cyclohexeen-1-on 19

Destillatie gaf een opbrengst van 62%, kpt 84-86^o/0.25 mm Hg. IR (film): $\nu(\text{C=O})$ 1675 cm^{-1} . NMR (CDCl_3): δ 1.15 [$(\text{s}, (\text{CH}_3)_2\text{C})$, 2.32 (AB kwart, abs. bij 2.80 als een d van d, CH_2 , J_1 19 Hz, J_2 2 Hz), 4.03 (s, $-\text{CHBr}$), 6.24 (d, $=\text{CH}$, J 2 Hz) ppm. De invoering van het Br-atoom geeft geen verschuiving van de carbonylfrequentie in vergelijking met 18; dit betekent dat het broomatom niet coplanair staat met de carbonylgroep, m.a.w. axiaal⁵⁰. Een van de geminale protonen aan C_4 koppelt met het vinylproton aan C_2 , (J 2 Hz), het andere niet.

Bromering van trans-4-chloor-1-fenyl-3-penteen-2-on 21

met PHT gaf na kolomchromatografie over silicagel met toluen-cyclohexaan (1:1) als eluens de volgende verbindingen:

- i 1,1-Dibroom-4-chloor-1-fenyl-3-penteen-2-on 28, Rf 0.79, opbrengst 19%. IR (film): $\nu(\text{C=O})$ 1700, $\nu(\text{C=C})$ 1600 cm^{-1} . NMR (CCl_4): δ 2.61 (d, CH_3 , J 1.2 Hz), 6.58 (kwart, $=\text{CH}$, J 1.2 Hz), 7.17-7.70 (m, C_6H_5) ppm.
- ii trans-1-Broom-4-chloor-1-fenyl-3-penteen-2-on 29, Rf 0.61, opbrengst 62%. IR (film): $\nu(\text{C=O})$ 1692, $\nu(\text{C=C})$ 1599 cm^{-1} . NMR (CCl_4): δ 2.48 (d, CH_3 , J 1.2 Hz), 5.39 (s, $-\text{CHBr}$), 6.58 (kwart, $=\text{CH}$, J 1.2 Hz), 7.13-7.46 (m, C_6H_5) ppm.
- iii cis-1-Broom-4-chloor-1-fenyl-3-penteen-2-on 30, Rf 0.37, opbrengst 13%. NMR (CCl_4): δ 2.12 (d, CH_3 , J 1.2 Hz), 5.46 (s, CHBr), 6.48 (kwart, $=\text{CH}$, J 1.2 Hz), 7.12-7.46 (m, C_6H_5) ppm.

iv 1,5-Dibroom-4-chloor-1-fenyl-3-penteen-2-on 31, Rf 0.54, opbrengst 5%. IR (film): $\nu(\text{C=O})$ 1697, $\nu(\text{C=C})$ 1599 cm^{-1} . NMR (CCl_4): δ 3.99 (s, CH_2Br), 5.45 (s, CHBr), 6.81 (s, $=\text{CH}$), 6.97-7.57 (m, C_6H_5) ppm.

Bromering van trans-4-broom-1-fenyl-3-penteen-2-on 25 met PHT gaf na kolomchromatografie over silicagel met tolueen-cyclohexaan (1:1) als eluens de volgende verbindingen:

- i 1,1,4-Tribroom-1-fenyl-3-penteen-2-on 32, Rf 0.75, opbrengst 18%. IR (film): $\nu(\text{C=O})$ 1704, $\nu(\text{C=C})$ 1593 cm^{-1} . NMR (CCl_4): δ 2.82 (d, CH_3 , J 1.2 Hz), 6.81 (kwart, $=\text{CH}$, J 1.2 Hz), 7.18-7.70 (m, C_6H_5) ppm.
- ii trans-1,4-Dibroom-1-fenyl-3-penteen-2-on 33, Rf 0.61, opbrengst 61%. IR (film): $\nu(\text{C=O})$ 1692, $\nu(\text{C=C})$ 1592 cm^{-1} . NMR (CCl_4): δ 2.70 (d, CH_3 , J 1.2 Hz), 5.34 (s, CHBr), 6.79 (kwart, $=\text{CH}$, J 1.2 Hz), 7.17-7.46 (m, C_6H_5) ppm.
- iii cis-1,4-Dibroom-1-fenyl-3-penteen-2-on 34, Rf 0.36, opbrengst 7%. IR (film): $\nu(\text{C=O})$ 1700, $\nu(\text{C=C})$ 1600 cm^{-1} . NMR (CCl_4): δ 2.33 (d, CH_3 , J 1.2 Hz), 5.48 (s, CHBr), 6.75 (kwart, $=\text{CH}$, J 1.2 Hz), 7.17-7.45 (m, C_6H_5) ppm.
- iv 1,4,5-Tribroom-1-fenyl-3-penteen-2-on 35, Rf 0.55, opbrengst 1%. IR (film): $\nu(\text{C=O})$ 1699, $\nu(\text{C=C})$ 1593 cm^{-1} . NMR (CDCl_3): δ 4.08 (s, CH_2Br), 5.46 (s, CHBr), 7.03 (s, $=\text{CH}$), 6.95-7.48 (m, C_6H_5) ppm.

Bromering van cis-4-broom-1-fenyl-3-penteen-2-on 26 met PHT gaf na kolomscheiding over silicagel met tolueen-cyclohexaan (1:1) als eluens dezelfde producten als het *trans*-isomeer 25, nl.: 32 (9%), 33 (50%) en 34 (34%).

Bromering van een mengsel van *cis*- en *trans*-4-chloor-3-penteen-2-on (37 en 38) met PHT (reaktieduur 10 min) leidde tot een mengsel van 3 producten dat met kolomchromatografie over silicagel met pentaan-ether (4:1) als eluens werd gescheiden:

- i trans-1-Broom-4-chloor-3-penteen-2-on 39, Rf 0.72,

opbrengst 70%. IR (film): $\nu(\text{C=O})$ 1685, $\nu(\text{C=C})$ 1600 cm^{-1} .
NMR (CCl_4): δ 2.57 (d, CH_3 , J 1.3 Hz), 3.81 (s, CH_2Br),
6.66 (kwart, $=\text{CH}$, J 1.3 Hz) ppm.

ii cis-1-Broom-4-chloor-3-penteen-2-on 40, Rf 0.54,
opbrengst 14%. IR (film): $\nu(\text{C=O})$ 1699, $\nu(\text{C=C})$ 1605 cm^{-1} .
NMR (CCl_4): δ 2.28 (d, CH_3 , J 1.1 Hz), 3.92 (s, CH_2Br),
6.48 (kwart, $=\text{CH}$, J 1.1 Hz) ppm.

iii 1,1-Dibroom-4-chloor-3-penteen-2-on 41, Rf 0.86,
opbrengst 2%. NMR (CCl_4): δ 2.62 (d, CH_3 , J 1.1 Hz),
5.79 (s, CHBr_2), 6.89 (kwart, $=\text{CH}$, J 1.1 Hz) ppm.

2.7.10 allylbromering met NBS

Algemene werkwijze

Het voorschrift van Horner *et al.*¹⁸ werd gevolgd. Na het opwerken en het afdampen van het oplosmiddel tetra-chloormethaan, werd de gewenste γ -broomverbinding door-gaans in redelijk zuivere toestand verkregen. Bij verdere zuivering (destillatie, kolomchromatografie) trad vaak ont-leding op.

trans-3-Hexeen-2-on werd bereid volgens de methode van Hudson *et al.*¹ voor α, β -onverzadigde α' -halogeenvetonen (zie bijv. 3) uit propionaldehyde en trifenylacetylphos-foraan in een opbrengst van 70%, kpt 42-44^o/14 mm Hg. NMR (CCl_4): δ 1.05 (t, CH_3CH_2 -, J 7 Hz), 2.22 (s, CH_3CO), 2.2 (kwint, CH_3CH_2 , J 7 Hz), 5.92 (d, $=\text{HCCO}$, J 16 Hz), 6.06-7.12 (d van t, $\text{CH}=\text{CHCH}_2$, J₁ 16 Hz, J₂ 7 Hz) ppm.

trans-5-Broom-3-hexeen-2-on 42 werd verkregen uit *trans*-3-hexeen-2-on in een opbrengst van 95%. NMR (CCl_4): δ 1.81 (d, CH_3CHBr , J 7 Hz), 2.21 (s, CH_3CO), 4.71 (kwint, CH_3CHBr , J 7 Hz), 6.03 (d, $=\text{CHCO}$, J 16 Hz), 6.5-7.0 (d van d, $\text{CHBrCH}=\text{CH}$, J₁ 16 Hz, J₂ 7 Hz) ppm.

5-Broom-4-methyl-3-penteen-2-on 43 werd bereid uit 4-methyl-

-3-penteen-2-on (mesityloxyde) in 85% opbrengst. NMR (CCl_4): δ 2.13, 2.66 (4 x s, COCH_3 en $\text{CH}_3\text{C=}$), 3.87 (s, CH_2Br), 4.47 (s, CH_2Br), 6.07 (s, $=\text{CH}$), 6.27 (s, $=\text{CH}$) ppm. Het produkt is een mengsel van *trans*- en *cis*-isomeren.

4-Broom-3-chloor-5,5-dimethyl-2-cyclohexeen -1-on werd verkregen uit 18. Het produkt werd gezuiverd door chromatografie over silicagel met benzeen als eluens. Opbrengst 66% (gele olie). IR (film): $\nu(\text{C=O})$ 1680, $\nu(\text{C=C})$ 1600 cm^{-1} . NMR (CCl_4): δ 1.23 (s, CH_3), 1.29 (s, CH_3), 2.13-2.53 (AB kwart, CH_2CO , J 17 Hz), 4.43 (s, CHBr), 6.12 (s, $=\text{CH}$) ppm. MS (m/e): 236-238-240 (M^+).

5-Broom-1-chloor-3-hexeen-2-on 44 werd bereid uit 3 in een opbrengst van 95%. IR (film): $\nu(\text{C=O})$ 1710, $\nu(\text{C=C})$ 1630 cm^{-1} . NMR (CDCl_3): δ 1.91 (d, CH_3CHBr , J 7 Hz), 4.12 (s, CH_2Cl), 4.74 (kwint, CH_3CHBr , J 7 Hz), 6.33 (d, COCH= , J 16 Hz), 7.02 (d van d, CHBrCH= , J₁ 16 Hz, J₂ 7 Hz) ppm.

5-Broom-1-chloor-5-methyl-3-hexeen-2-on 45 werd bereid uit 6 in een opbrengst van 94%. IR (film): $\nu(\text{C=O})$ 1700, $\nu(\text{C=C})$ 1625 cm^{-1} . NMR (CDCl_3): δ 2.05 [s, $(\text{CH}_3)_2$], 4.27 (s, CH_2Cl), 6.21 (d, CH= , J 16 Hz), 7.12 (d, CH= , J 16 Hz) ppm.

3-Broom-3-hexeen-2-on

Een mengsel van 72.5 g (1.25 mol) vers gedestilleerde propionaldehyde en 50 g (0.13 mol) trifenyl(1-broomacetyl)fosforaan (bereid volgens het voorschrift van Märkl⁶) werd bij 20° 16 u geroerd. De overmaat aldehyde werd afgedampt en het residu geëxtraheerd met 800 ml cyclohexaan. Deze cyclohexaanoplossing werd 24 uur bij 0° bewaard. Het uitgekristalliseerde trifenylfosfineoxide werd afgefiltreerd en het filtraat ingedampt. Destillatie van het residu gaf het 3-broom-3-hexeen-2-on als een kleurloze olie, opbrengst 14.8 g (64%), kpt 65°/7 mm Hg. IR (film): $\nu(\text{C=O})$

1680, $\nu(\text{C}=\text{C})$ 1610 cm^{-1} . NMR (CCl_4): δ 1.12 (t, CH_3CH_2 , J 7 Hz), 2.26 (s, COCH_3), 2.15-2.55 (m, CH_2CH_2), 7.04 (t, $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}$, J 6 Hz) ppm. MS (m/e): 176, 178 (M^+).

3,5-Dibroom-3-hexeen-2-on 46 werd bereid uit 3-broom-3-hexeen-2-on m.b.v. NBS in een opbrengst van 100%. IR (film): $\nu(\text{C}=\text{O})$ 1680, $\nu(\text{C}=\text{C})$ 1610 cm^{-1} . NMR (CCl_4): δ 1.84 (d, CH_3CHBr , J 6 Hz), 2.43 (s, COCH_3), 4.77-5.16 (m, CH_2CHBr), 7.10 (d, $\text{CHBrCH}=\text{CH}$, J 9 Hz) ppm. MS (m/e): 254, 256, 258 (M^+).

2.7.11 synthese van diazomethylketonen

trans- en cis-1-Diazo-4-fenyl-3-methyl-3-penteen-2-on 48 en 51

Een mengsel van *cis*- en *trans*- α,β -dimethyl kaneelzure ethylester werd bereid volgens de methode van Gallagher *et al.*⁵¹ in een opbrengst van 65% (lit.⁵¹ 65), kpt 80-84°/0.3 mm Hg (lit.⁵¹ 104-110°/1 mm Hg). De *cis-trans*verhouding was 0.7-1.5. De isomeren werden gescheiden op een silica-gelkolom m.b.v. benzeen als eluens. (30 g SiO_2 per g ester). De *trans*-ester (4 g, 0.020 mol) werd verzeept met NaOH (0.4 mol) in 300 ml ethanol-water 1:2 bij 20° (6 dagen roeren). Na aanzuren met 45 ml 35%-ig zoutzuur en afdampen van de ethanol werd de waterlaag met ether geëxtraheerd. De extracten werden gedroogd op Na_2SO_4 en ingedampt. Het residu werd omgekristalliseerd uit ethanol. Opbrengst aan trans- α,β -dimethylkaneelzuur, 3.24 g (95%), smpt 108-110° (lit.⁵² 109-110°).

De *cis*-ester (4 g, 0.02 mol) werd verzeept met NaOH (12 g) in 300 ml ethanol-water (1:2) bij 20°. Na ca. 10 dagen roeren bleek volgens TLC geen ester meer aanwezig te zijn. Na opwerken als beschreven bij het *trans*-zuur werd *cis*- α,β -dimethylkaneelzuur verkregen in een opbrengst van 3.23 g (95%), smpt 112-114° (lit.⁵² 112-113°).

Het trans-diazomethylketon 48 werd als volgt bereid. Aan een suspensie van 19.7 g (0.10 mol) van het Na-zout van het *trans*-zuur (verkregen door neutralisatie met loog

en verwijdering van het water) in 500 ml droge benzeen werd 1 ml op KOH gedroogde pyridine toegevoegd en vervolgens 50 g (0.39 mol) vers gedestilleerde oxalylchloride in 200 ml droge benzeen. Dit mengsel werd gedurende 1 nacht bij kamertemperatuur geroerd, waarna het gevormde NaCl met een goed gedroogd glasfilter afgefiltreerd werd. Het oplosmiddel en de overmaat oxalylchloride werden aan een filmverdamer afgedampt en de resterende gele olie opgelost in 100 ml droge ether. Deze oplossing werd vervolgens in één portie toegevoegd aan een oplossing (850 ml) van diazomethaan (± 0.25 mol). Na 5 uur staan bij kamertemperatuur, waarbij gedurende de eerste uren een duidelijke gasontwikkeling optrad, werd achtereenvolgens de overmaat diazomethaan met stikstof uit de oplossing geblazen, de etherische oplossing boven MgSO_4 gedroogd en de ether afgedampt. De aldus verkregen bruine olie (21.8 g) werd gekristalliseerd uit ether/heptaan. Dit gaf lichtgele, naaldvormige kristallen, 13.3 g (66%), smpt $40-43^\circ$. IR (KBr): $\nu(\bar{\text{C}}-\text{N}^+=\text{N})$ 2095, $\nu(\text{C}=\text{O})$ 1610 cm^{-1} . NMR (CCl_4): δ 1.66 (s, CH_3), 2.10 (s, CH_3), 5.34 (s, $\text{COCH}=\text{N}_2$), 7.00-7.50 (m, C_6H_5) ppm.

Het *cis*-diazomethylketon 51 werd bereid uitgaande van 15 g (0.075 mol) Na-zout van het *cis*-zuur. Behandeling van een suspensie ervan in benzeen met oxalylchloride gaf het *cis*-zuurchloride. Dit werd behandeld met 675 ml etherische oplossing van diazomethaan (± 0.20 mol). Na een reaktietijd van 4 uur werd het produkt 51 geïsoleerd als beschreven voor 48. Verkregen werd een gele olie (15.9 g) die na kristallisatie uit ether-heptaan geelgroene kubusvormige kristallen gaf (9.3 g, 62%), smpt $26.5-28^\circ$. IR (KBr): $\nu(\bar{\text{C}}-\text{N}^+=\text{N})$ 2090, $\nu(\text{C}=\text{O})$ 1605 cm^{-1} . NMR (CCl_4): δ 1.93 (s, CH_3), 2.07 (s, CH_3), 4.39 (s, $\text{COCH}=\text{N}_2$), 7.00-7.40 (m, C_6H_5) ppm.

1-Diazo-4-methyl-3-penteen-2-on 53 werd bereid volgens het algemene voorschrift voor de diazogroepoverdracht-reactie volgens Regitz³¹: 2.3 g (0.10 g.at) fijn gesneden natrium werd in porties toegevoegd aan een mengsel van 9.8 g (0.10

mol) 2-methyl-2-penteen-4-on (mesityloxyde), 6.5 g (0.11 mol) methylformiaat en 10 ml absolute ether. De temperatuur werd onder de 10° gehouden. Na nog 4 uur roeren bij 5° werd het reaktiemengsel gedurende één nacht bewaard bij -20°. Het als suspensie verkregen Na-zout van het geformyleerde mesityloxyde werd afgefiltreerd en gewassen met ether. Verdere zuivering van dit zout geschiedde door extractie met ether in een Soxhletapparaat. Opbrengst aan Na-zout: 60-65%. Voor de omzetting in 53 werd 0.011 mol van dit Na-zout in 25 ml ethanol gesuspenderd. Aan deze suspensie werd onder roeren en koelen (ijs) 2.0 g (0.01 mol) *p*-tolueensulfonylazide toegevoegd. De reaktietemperatuur werd tussen 5° en 10° gehouden. Na 3 u roeren bij 20° werd het oplosmiddel bij 30°/12 mm Hg afgedampt, het residu opgenomen in 25 ml ether en uitgeschud met achtereenvolgens 50 ml water, 25 ml 1N NaOH oplossing en 50 ml water en vervolgens gedroogd met Na₂SO₄. Na verwijdering van het oplosmiddel werd het ruwe diazoketon gedestilleerd bij lage druk. Het destillaat bleek uit twee componenten te bestaan, nl. 53 en 1-diazo-4-methyl-4-methoxy-2-pentanon. Deze produkten konden worden gescheiden m.b.v. chromatografie over silica-gel met dichloormethaan als eluens, opbrengst 27% resp. 28% (lit.³¹ 69% aan 53).

1-Diazo-4-methyl-3-penteen-2-on 53, kpt 39°/0.03 mm Hg. NMR (CDCl₃): δ 1.84 (s, CH₃), 2.17 (s, CH₃), 5.10 (s, CH=N₂), 5.65 (s, =CH) ppm.

1-Diazo-4-methyl-4-methoxy-2-pentanon. NMR (CDCl₃): δ 1.20 [s, (CH₃)₂], 2.37 (s, CH₂CO), 3.20 (s, OCH₃), 5.30 (s, CH=N₂) ppm. MS (m/e): 128 (M⁺-N₂). Wanneer ethylformiaat werd gebruikt i.p.v. methylformiaat werd het bijproduct niet aangetroffen. Opbrengst aan 53 was in dit geval 29%.

1-(2',6',6'-Trimethylcyclohexenyl)-4-diazo-2-buteen-3-on 54 werd bereid uit β-jonon op de wijze als boven beschreven voor 53. Het ruwe diazoketon 54 werd gezuiverd via het fosfazine³¹: Aan 10 ml van een verzadigde oplossing van

trifenyldifosfine in ether werd het ruwe diazoketon (ca. 0.010 mol) in 10 ml ether toegevoegd. Nadat de kristallisatie van het fosfazine was begonnen, werd met ijs gedurende 2 u gekoeld in een goed gesloten reaktievat. Het fosfazine werd vervolgens afgezogen, gewassen met koude absolute ethanol en gekristalliseerd uit benzeen-ether. Van dit fosfazine werd 2.4 g (5.0 mmol) samen met 1.4 g (10 mmol) methyljodide in 10 ml absolute ethanol 20 min onder terugvloeiing verwarmd. Na koelen werd het methyltrifenyldifosfoniumjodide afgezogen en gewassen met ethylacetaat. Het filtraat werd ingedampt *in vacuo* en het residu opgenomen in 10 ml droge ether. Na filtratie werd de ether afgedampt en werd 54 verkregen als een gele olie, opbrengst 75% (lit.³¹ 94%), berekend op het Na-zout. NMR (CDCl₃): 1.07 (s, 6'-Me), 1.33-1.67 (m, 4'-H en 5'-H), 1.70 (s, 2'-Me), 1.90-2.10 (m, 3'-H), 5.27 (s, 4-H), 5.87 (d, 2-H, J 16 Hz), 7.20 (d, 1-H, J 16 Hz) ppm.

4-Diazo-1-fenyl-2-buteen-3-on 55 werd bereid via de door Harmon³² beschreven variant uit benzalaceton (2.92 g, 0.020 mol) en m.b.v. diethyloxalaat (1.46 g, 0.20 mol). Na omzetting van het verkregen Na-zout (2.95 g, 0.011 mol) met *p*-tolueensulfonylazide (2.0 g, 0.010 mol) werd een gele, vaste stof verkregen welke werd gekristalliseerd uit pentaan (opbrengst 58%), smpt 66-68° (lit.³² opbrengst 73%, smpt 66°). NMR (CCl₄): δ 6.03 (s, CH=N₂), 7.12 (d, =CHPh, J 14 Hz), 7.90-8.20 (m, C₆H₅), 8.0 (d, =CHCO, J 14 Hz) ppm.

2.7.12 α,β-onverzadigde-α'-halogeonketonen uit diazomethylketonen

Algemene werkwijze

Aan een oplossing van 16 mmol van het diazomethylketon in 60 ml absolute ether of dichloormethaan werd langzaam een oplossing van waterstofchloride resp. waterstofbromide in absolute ether of dichloormethaan toegevoegd, totdat de oplossing was ontkleurd en/of de ontwikkeling van stik-

stofgas had opgehouden. Het reaktiemengsel werd ingedampt en het residu gezuiverd door chromatografie op silicagel met dichloormethaan als eluens.

1-Chloor-4-methyl-3-penteen-2-on 56 werd verkregen uit 53 opbrengst 80%. Het is een kleurloze vloeistof, n_D^{20} 1.4869. IR (CHCl₃): ν (C=O) 1680, ν (C=C) 1630 cm⁻¹. NMR (CCl₄): δ 1.93 (d, CH₃, J 1 Hz), 2.14 (d, CH₃, J 1 Hz), 3.92 (s, CH₂Cl), 6.21 (m, =CH) ppm.

1-Broom-4-methyl-3-penteen-2-on 57 werd bereid uit 53, opbrengst 80%. Het is een kleurloze vloeistof. IR (CHCl₃): ν (C=O) 1680, ν (C=C) 1630 cm⁻¹. NMR (CCl₄): δ 1.93 (d, CH₃, J 1 Hz), 2.17 (d, CH₃, J 1 Hz), 3.70 (s, CH₂Cl), 6.27 (m, =CH) ppm.

1-(2',6',6'-Trimethylcyclohexenyl)-4-chloor-2-buteen-3-on 58 werd met waterstofchloride in dichloormethaan uit het diazoketon 54 in 80% opbrengst, verkregen als een lichtgele olie. IR (film): ν (C=O) 1685, ν (C=C) 1590 cm⁻¹. NMR (CCl₄): δ 1.10 [s, (CH₃)₂], 1.50-1.67 (m, 4'-H, 5'-H), 1.87 (s, 2'-CH₃), 1.97-2.30 (m, 3'-H), 4.16 (s, 4-H), 6.40 (d, 2-H, J 16 Hz), 7.47 (d, 1-H, J 16 Hz) ppm.

4-Chloor-1-fenyl-2-buteen-3-on 59 werd uit de overeenkomstige diazoverbinding verkregen in 87% opbrengst als geelbruine naaldjes, smpt 57-59° (uit ethanol/hexaan 1:10). IR (KBr): ν (C=O) 1690, ν (C=C) 1610 cm⁻¹. NMR (CCl₄): δ 4.11 (s, CH₂Cl), 6.79 (d, COCH=, J 15.5 Hz), 7.54 (d, C₆H₅CH=, J 15.5 Hz), 7.00-7.54 (m, C₆H₅).

trans-1-Chloor-4-fenyl-3-methyl-3-penteen-2-on 49 werd bereid door aan een oplossing van 4 g (0.020 mol) van 48 in 200 ml droge dichloormethaan bij kamertemperatuur onder roeren 2 l 0.011N HCl-oplossing in dichloormethaan toe te druppelen. Na nog één uur roeren werd het reaktiemengsel gewassen met water, gedroogd op MgSO₄ en ingedampt. Het residu, een bruine olie werd *in vacuo* gedestilleerd, opbrengst 4.06 g (97%), kpt 88-90°/0.35 mm Hg. IR (film): ν (C=O)

1690 cm^{-1} . NMR (CCl_4): δ 1.78 (kwart, CH_3 , J 1.5 Hz), 2.08 (kwart, CH_3 , J 1.5 Hz), 4.17 (s, CH_2Cl), 7.00-7.40 (m, C_6H_5), ppm. MS (m/e): 208-210 (M^+), 173 (M^+-Cl), 159 ($\text{M}^+-\text{CH}_2\text{Cl}$), 131-133 ($\text{M}^+-\text{C}_6\text{H}_5$).

cis-1-Chloor-4-fenyl-3-methyl-3-penteen-2-on 52 werd verkregen door aan 4.0 g (0.020 mol) van 51 in 250 ml benzeen bij 20° 1.5 l 0.014N HCl-oplossing in benzeen toe te druppelen onder roeren. Na opwerken als beschreven voor 49 werd een donkerrode olie verkregen, die werd gechromatografeerd over silicagel met dichloormethaan als eluens. De fraktie die het produkt 52 bevatte werd gedestilleerd, kpt 88-90°/0.35 mm Hg, opbrengst 2.51 g (62.5%), lichtgele olie.

IR (film): $\nu(\text{C}=\text{O})$ 1684 cm^{-1} . NMR (CCl_4): δ 1.94 (kwart, CH_3 , J 1 Hz), 2.10 (kwart, CH_3 , J 1 Hz), 3.25 (s, COCH_2Cl), 7.00-7.30 (m, C_6H_5) ppm. MS (m/e): 208-210 (M^+), 173 (M^+-Cl), 159 ($\text{M}^+-\text{CH}_2\text{Cl}$), 131-133 ($\text{M}^+-\text{C}_6\text{H}_5$).

2.7.13 diversen

2,4-Dichloor-3-methoxy-5,5-dimethyl-2-cyclohexeen-1-on en 2,6-dichloor-3-methoxy-5,5-dimethyl-2-cyclohexeen-1-on werden gesynthetiseerd volgens Schamp en Verzele⁵³.

3,3-Dimethylcyclohexenon 62

5,5-Dimethyl-2-cyclohexeen-1-on werd opgelost in 75 ml methanol, waaraan een weinig Pd/C was toegevoegd. Dit mengsel werd onder 4 atm H_2 geschud, totdat één equiv. waterstof was opgenomen (10 min). Hierna stopte de opname van waterstof. Na affiltreren van de katalysator en afdampen van het oplosmiddel werd 2.6 g (90%) ruw 62 verkregen, dat zuiver genoeg bleek voor de volgende procedures.

NMR (CCl_4): δ 1.95 [s, (CH_3)₂], 1.2-2.5 [m, (CH_2)₃], 2.19 (s, CH_2CO) ppm.

3,3-Dimethylcyclohexanonethyleenketaal 63

Een oplossing van 62 (15 g, 0.11 mol), ethyleenglycol

(7.2 g, 0.12 mol) en 100 mg *p*-tolueensulfonzuur in 200 ml droge benzeen werd onder terugvloeiing gekookt. Tijdens de reactie werd met een waterafscheider het vrijgekomen water afgevoerd. De reactie werd gevolgd met GLC (SE-30 kolom). Na 4 uur was alle uitgangsstof verdwenen en werd de benzeenoplossing gewassen met achtereenvolgens 50 ml 5% NaHCO₃-oplossing en tweemaal 50 ml water. Na drogen boven Na₂SO₄ werd de benzeen afgedampt en het residu gedestilleerd. Verkregen werd 14.5 g (78%) aan 63 als een heldere stroperige vloeistof, kpt 36.5°/0.5 mm Hg. NMR (CCl₄): δ 1.94 [s, (CH₃)₂], 1.0-1.7 (m, 8 H, CH₂), 3.8 (s, OCH₂CH₂O) ppm.

2,6-Dibroom-3,3-dimethylcyclohexanonethyleenketaal 65.

Aan een oplossing van 63 (8g, 47 mmol) in 75 ml dioxaan werd gedurende 1 uur onder roeren 16 g (50 mmol) broom toegekruppeld. De temperatuur werd tussen 0 en 5° gehouden. Na nog 24 uur roeren bij kamertemperatuur werd het reactiemengsel uitgegoten in een waterige oplossing van 5% NaHCO₃ (250 ml). Het mengsel werd met 3 porties van 100 ml ether geëxtraheerd. Vervolgens werd het oplosmiddel afgedampt en het residu, 13.5 g gele olie, werd gedestilleerd. Verkregen werd 13 g (85%) aan 65 als een lichtgele, dunvloei-bare olie, kpt 111°/0.4 mm Hg. NMR (CCl₄): δ 1.23 [s, (CH₃)₂], 1.5-2.3 [m, (CH₂)₂], 4.2, 4.3 (m, 5H, CHBr en OCH₂), 4.55 [s, CHBrC(CH₃)₂] ppm. MS (m/e): 328 (M⁺).

2.8 REFERENTIES

1. R.F. Hudson en P.A. Chopard, J. Org. Chem., 28, 2446 (1963).
2. U. Schölkopf, Neuere Meth. der Prep. Org. Chem., III, 73 (1969).
3. M. Le Corre, Bull. Soc. Chim. France 5, 1974, 1951.
4. R. Verhé, N. de Kimpe, L. de Buyck en N. Schamp, Synthesis, 1975, 455.

5. A. Gorgues en A. le Coq, C.R. Acad. Sci. Paris, 278, 1153 (1974).
6. G. Märkl, Chem. Ber., 95, 3003 (1962).
7. J. Cymerman Craig en M. Moyle, J. Chem. Soc., 1963, 3712.
8. a. H.O. House, Mod. Synth. Reac., 2nd ed., 19 (1972).
 b. D.J. Cram en N.L. Allinger, J. Amer. Chem. Soc., 78, 2518 (1956).
 c. H. Lindlar en R. Dubuis, Org. Synth., 46, 89 (1966).
 d. E.N. Marvell en J. Tashiro, J. Org. Chem., 30, 3991 (1965).
9. D.V.C. Awang en S. Wolfe, Canad. J. Chem., 47, 706 (1969).
10. V. Calo', F. Ciminale, L. Lopez en P.E. Todesco, J. Chem. Soc. (C), 1971, 3652.
11. V. Calo', L. Lopez, G. Pesce en P.E. Todesco, Tetrahedron, 29, 1625 (1973).
12. V.W. Armstrong, N.H. Christi en R. Ramage, Tetrahedron Lett., 1975, 373.
13. M. Sekiya, K. Ito en K. Suzuki, Tetrahedron, 31, 231 (1975).
14. L. Gruber, I. Tömöskösi en L. Radics, Synthesis, 1975, 708.
15. G.R. Zellars en R. Levine, J. Org. Chem., 13, 160 (1948).
16. H. Martens, F. Janssens en G. Hoornaert, Tetrahedron, 31, 177 (1975).
17. F.A.L. Anet en A.J.R. Brown, J. Amer. Chem. Soc., 87, 5250 (1965).
18. L. Horner en E.H. Winkelmann, Neuere Meth. der Prep. Org. Chem., III, 98 (1960).
19. W.E. Bachmann en W.S. Struve, Org. Reactions I (3rd ed.), 38 (1947).
20. B. Eistert, Neuere Meth. der Prep. Org. Chem., I, 359 (1943).
21. F. Weygand en H.J. Bestmann, Neuere Meth. der Prep. Org. Chem., III, 280 (1960).
22. M. Nierenstein, J. Chem. Soc., 117, 1153 (1920).

23. M. Nierenstein, D.G. Wang en J.C. Warr, J. Amer. Chem. Soc., 46, 2554 (1924).
24. A.I.M. Kahlil en M. Nierenstein, J. Amer. Chem. Soc., 46, 2557 (1924).
25. H.E. Lewis, M. Nierenstein en E.M. Rich, J. Amer. Chem. Soc., 47, 1728 (1925).
26. R.T. Dale en M. Nierenstein, Chem. Ber., 60, 1026 (1927).
27. J.H. Wotiz en S.N. Bucu, J. Org. Chem., 20, 210 (1955).
28. J.A. Moore, J. Org. Chem., 20, 1607 (1955).
29. M. Regitz, Angew. Chem., 79, 786 (1967).
30. M. Regitz en F. Menz, Chem. Ber., 101, 2622 (1968).
31. M. Regitz, F. Menz en A. Liedhegger, Liebigs Ann. Chem., 739, 174 (1970).
32. R.E. Harmon, V.K. Sord en S.K. Gupta, Synthesis, 1974, 577.
33. R.H. Reuss en A. Hassner, J. Org. Chem., 39, 1785 (1974).
34. C.H. de Puy, B.W. Powder en J.D. Fitzpatrick, J. Org. Chem., 29, 3508 (1964).
35. A.W. Crossley en N. Renouf, J. Chem. Soc., 91, 63 (1907).
36. R.L. Frank en H.K. Hall, J. Amer. Chem. Soc., 72, 1645 (1950).
37. a. R.D. Clarck en C.H. Heathcock, J. Org. Chem., 38, 3658 (1973).
b. R.D. Clarck en C.H. Heathcock, J. Org. Chem., 41, 636 (1976).
38. W.F. Gannon en H.O. House, Org. Synthesis, 40, 14 (1960).
39. M. Stiles en A. Longroy, Tetrahedron Lett., 1961, 337.
40. N.B. Chapman, J.M. Key en K.J. Toyne, J. Org. Chem., 35, 3860 (1970).
41. M. Naruse, T. Tomita, K. Uemoto en H. Nozaki, Tetrahedron, 30, 835 (1974).
42. A. Suzuki, S. Nozawa, M. Itoh, H.C. Brown, G.W. Kabalka en G.W. Holland, J. Amer. Chem. Soc., 92, 3503 (1970).
43. W. Carruthers, Chem. Ind. (London), 6, 931 (1973).
44. J.F. Normant, Synthesis, 2, 63 (1972).

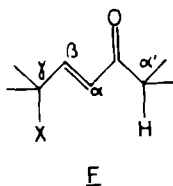
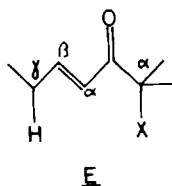
45. E.J. Corey en J.A. Katzenellenbogen, J. Amer. Chem. Soc., 91, 1851 (1969).
46. C. Bacquet, J. Villeras en J.F. Normant, Compt. Rend., 278 C, 929 (1974).
47. F. Weygand en V.Schmied-Kowarzik, Chem. Ber., 82, 333 (1949).
48. A.W. Crossley en H.R. Le Sueur, J. Chem. Soc., 83, 110 (1903).
49. K.G. Hampton, T.M. Harris en C.R. Hauser, J. Org. Chem., 29, 3511 (1964).
50. L.J. Bellamy, The infrared spectra of complex molecules, 2e druk, p. 136.
51. G. Gallagher Jr. en R.L. Webb, Synthesis, 1974, 122.
52. L.M. Jackman en J.W. Lown, J. Chem. Soc., 1962, 3776.
53. N. Schamp en M. Verzele, Bull. Soc. Chim. Belg., 73, 81 (1964).

REAKTIES VAN VINYLOGE MONOHALOGEENKETONEN MET BASISCHE REAGENTIA

3.1. INLEIDING

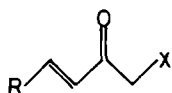
In dit hoofdstuk worden de reacties besproken van vinyloge monohalogeenketonen met de algemene structuren E en F. Aangezien, zoals bekend, het verloop van de Favorskii-

31

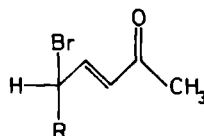


omlegging sterk afhankelijk is van de aard van het beschouwde halogeenketon, zijn er voor het onderzoek van de vinyloge omlegging substraten gekozen met verschillende substituenten aan de koolstofatomen α' , α , β en γ . Al naar gelang de aard van deze substituenten zijn de onderzochte substraten ingedeeld in klassen (schema 3.2 op pag. 83).

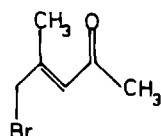
Verbindingen van het type E die alleen verschillen in de substitutie aan het γ -koolstofatoom zijn ondergebracht in klasse I. Deze verbindingen zullen in het vervolg worden aangeduid als β -monoalkylverbindingen. Met uitzondering van 8 heeft de dubbele binding de *trans*-konfiguratie. Klasse II bevat een drietal γ -broomverbindingen welke behoren tot het substraattypen F. De substraten 12 en 13 vertegenwoordigen de β,β -dialkylverbindingen (Klasse III). De geometrische isomeren 14 en 15 vormen samen klasse IV (β -alkyl- β -arylverbindingen). De substraten in klasse V (β -alkyl- β -halogeen- α' -fenylverbindingen) bezitten weliswaar een tweede

klasse I

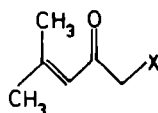
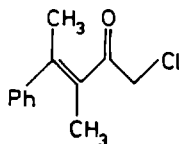
- 1 $X=Cl$, $R=CH_3-$
 2 " , $R=CH_3CH_2-$
 3 $X=Br$, $R=$ "
 4 $X=Cl$, $R=CH_3CH_2CH_2-$
 5 " , $R=(CH_3)_2CHCH_2-$
 6 " , $R=(CH_3)_2CH-$
 7 " , $R=Ph$ (trans)
 $\begin{array}{c} CH- \\ | \\ CH_3 \end{array}$
 8 " , $R=$ " (cis)

klasse II

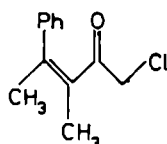
- 9 $R=CH_3-$
 10 $R=CH_3CH_2-$



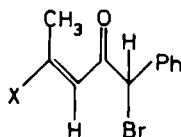
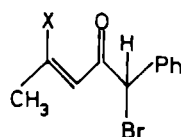
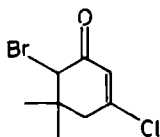
11

klasse III12 $X=Cl$ 13 $X=Br$ klasse IV

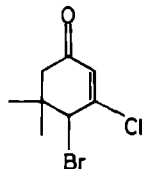
14



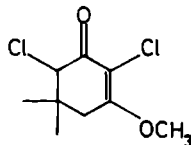
15

klasse V16 $X=Cl$ 18 $X=Br$ 17 $X=Cl$ 19 $X=Br$ klasse VI

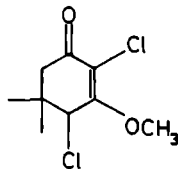
22



23



24



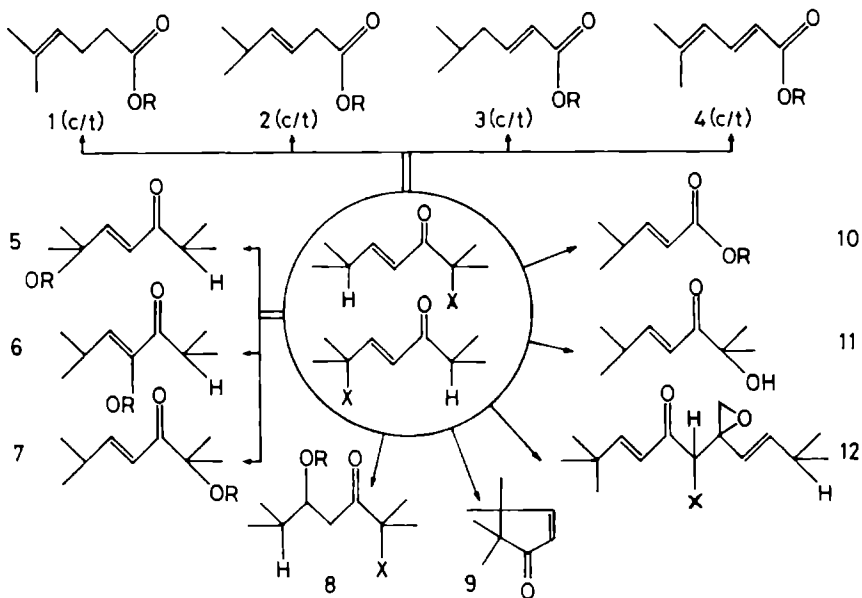
25

halogeenatoom, doch dit bevindt zich niet op een voor de omlegging functionele plaats. Klasse VI tenslotte bevat een aantal cyclische substraten (halogeencyclohexenonen) waarin zowel de basisstructuur E als F vertegenwoordigd zijn.

Uit de in de volgende paragraaf te bespreken resultaten blijkt, dat de bovengenoemde substraten in de klassen I t/m VI zich in menig opzicht gedragen als de halogeenketonen bij de normale Favorskii-omlegging, zowel m.b.t. de beoogde omlegging als de vorming van nevenprodukten. Ook zal blijken dat meerdere van deze bijprodukten kunnen worden verklaard m.b.v. een gemodificeerd Loftfield-mechanisme.

Teneinde de resultaten van de reacties met basische reagentia voor de verschillende substraten goed te kunnen vergelijken en bespreken, is het gewenst de relaties tussen substraat en produkten bij de presentatie van de gegevens systematisch in te bouwen. Met het oog hierop is in schema 3.3 aangegeven welke typen produkten er zijn gevonden. Elk dezer typen draagt een nummer. Dit typenummer in combinatie met het substraatnummer wordt gebruikt voor de codering

33



van de feitelijke produkten gevormd uit een bepaald substraat. Wanneer bijvoorbeeld het substraat 2 bij reactie met base γ,δ - en β,γ -onverzadigde esters geeft, dan worden deze produkten genummerd als 2-1 resp. 2-2.

Zoals naderhand uit de bespreking van de resultaten zal blijken, zijn de produkten 1 t/m 4 het gevolg van het optreden van een vinyloge Favorskii-omlegging, terwijl de produkten 5 t/m 7 verklaard kunnen worden m.b.v. de intermediairen die bij deze omlegging worden verondersteld. Het produkt 8 ontstaat door een Michaeladditie van een alkoxide-ion aan het α,β -onverzadigde keton. Het cyclische produkt 9 komt tot stand door een intramoleculaire cyclisatie. Deze produkten zijn dus aan te merken als bijprodukten van de reactie onder basische omstandigheden, die niet samenhangen met de Favorskii-omlegging. Hetzelfde geldt voor de produkten 10 t/m 12. In § 3.2, waarin de verkregen resultaten worden vermeld, zal de vorming van de bijprodukten 8 t/m 12 worden toegelicht terwijl voor de produkten 1 t/m 7, die samenhangen met de vinyloge Favorskii-omlegging de bespreking plaatsvindt in § 3.3.

3.2.RESULTATEN

De substraten genoemd in § 3.1 zijn alle in reactie gebracht met basische reagentia. De bevindingen zullen klassegewijs worden weergegeven.

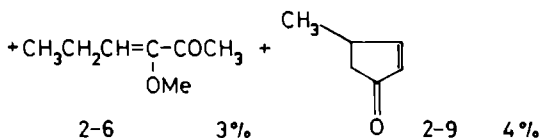
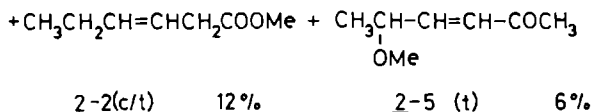
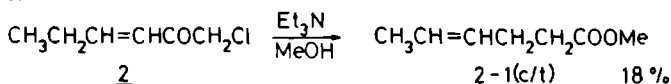
3.2.1. β -mono-alkylverbindingen (klasse I)

De substraten 1 t/m 8 zijn qua structuur de eenvoudigste vinyloge halogeonketonen van het type E (schema 3.2). Onder sterk basische kondities, bijv. NaOMe/MeOH, blijken deze verbindingen onmiddellijk te polymeriseren tot teerachtige produkten. Verlaging van de reaktietemperatuur bracht daarin geen verandering. Aanzienlijk betere resultaten werden verkregen bij het gebruik van triethylamine (Et_3N)

in methanol (MeOH).

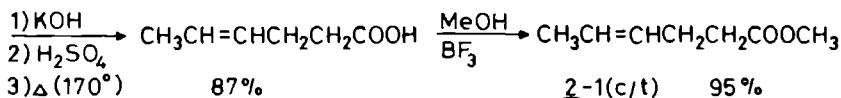
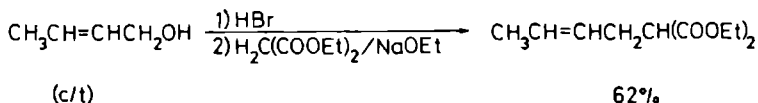
Bij de behandeling van 1-chloor-3-hexeen-2-on 2 met een geringe overmaat Et_3N (1.1 equiv.) in MeOH bij ca. 70° bleek de uitgangsstof na 70 minuten geheel verdwenen te zijn. Na opwerken van het reactiemengsel werden m.b.v. destillatie en kolomchromatografie de produkten 2-1, 2-2, 2-5, 2-6 en 2-9 geïsoleerd (schema 3.4) De structuur van deze produkten

3.4



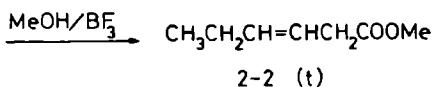
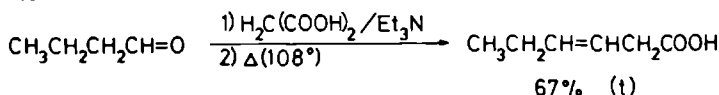
werd vastgesteld m.b.v. I.R.- en N.M.R.-spektroskopie. Voor de verbindingen 2-5 en 2-6 werd de bruto formule bepaald m.b.v. massaspektroskopie (peak matching). De esters 2-1 en 2-2 werden beide gereduceerd met $\text{H}_2/\text{Pd}(\text{C})$ tot dezelfde verzadigde ester $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOMe}$. De verbinding 2-1 werd ook langs onafhankelijke weg bereid^{1,2,3} (schema 3.5). De aanwezigheid van een mengsel van geometrische isomeren,

35



zowel in het bij de omlegging geïsoleerde produkt als in het authentieke monster, werd aangetoond met een dunnelaag-chromatogram, verkregen met AgNO_3 geïmpregneerde silicagel-platen. De ester 2-2 werd onafhankelijk bereid⁴ volgens schema 3.6. Uit TLC op $\text{SiO}_2/\text{AgNO}_3$ bleek, dat dit authentieke monster alleen het *trans*-isomeer bevatte, terwijl het bij de omlegging verkregen produkt een mengsel van *cis*- en *trans*-isomeren was.

3.6



Uit het N.M.R.-spektrum van 2-5 blijkt, dat deze verbinding de *trans*-geometrie heeft ($J_{\alpha,\beta}$ 18 Hz). Voor de verbinding 2-6 was de geometrie niet uit het N.M.R.-spektrum af te lezen. De structuur van produkt 2-9 bleek uit het N.M.R.-spektrum. Op de vorming van dit type verbinding wordt bij de substraten 14 en 15 nader ingegaan (§ 3.2.4).

Substraat 3 gaf onder kondities als bij 2 als enige identificeerbare produkten 3-1 (\equiv 2-1) en 3-2 (\equiv 2-2) in opbrengsten van resp. 10% en 6%.

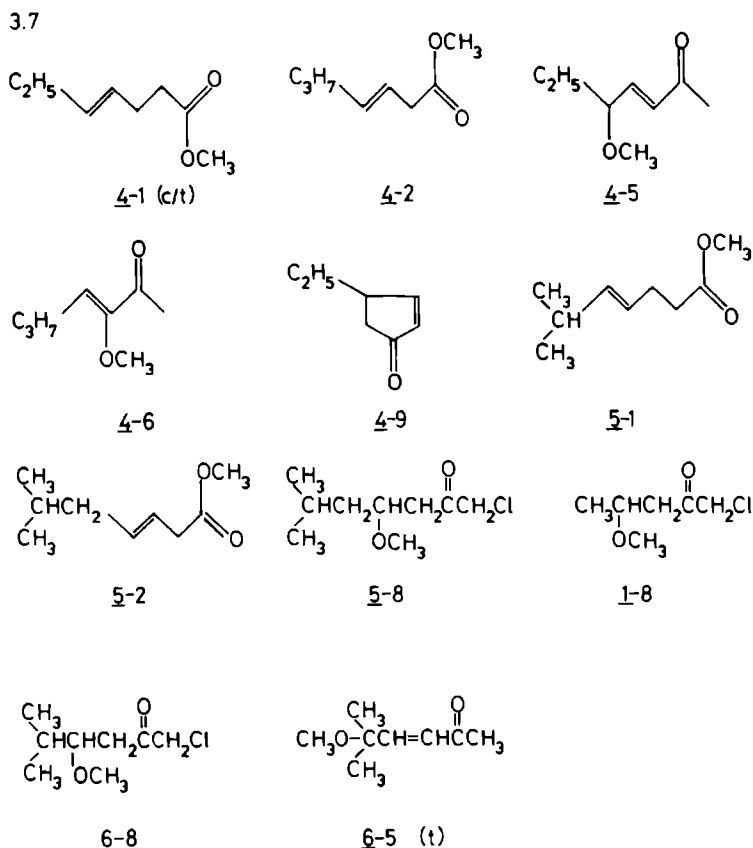
Het substraat 4 gaf op analoge wijze met $\text{Et}_3\text{N}/\text{MeOH}$ de produkten 4-1 (23%), 4-2 (9%), 4-5 (7%), 4-6 (12%) en 4-9 (4%).

De verbinding 5 gaf onder deze omstandigheden de γ,δ -onverzadigde ester 5-1 (26%) en de δ,γ -onverzadigde ester 5-2 (5%), beide als een mengsel van *cis*- en *trans*-isomeren. In dit geval werden de produkttypen 5 en 6 niet geïsoleerd, wel het Michaeladditieprodukt 5-8 (10%).

De substraten 7 en 8 zijn onder basische omstandigheden dermate labiel (geldt ook voor $\text{Et}_3\text{N}/\text{MeOH}$), dat alleen polymerisatie en teervorming werd verkregen.

Het substraat 1 geeft met $\text{Et}_3\text{N}/\text{MeOH}$ alleen het Michael-additieproduct 1-8 (80%), terwijl het substraat 6 naast 15% van de β -methoxyverbinding 6-8 ook het γ -methoxyproduct 6-5 (25%) geeft. In beide gevallen werden geen produkten van het type 1 of 2 aangetroffen.

De structuren van de uit de substraten 1, 4, 5 en 6 verkregen produkten zijn weergegeven in schema 3.7.

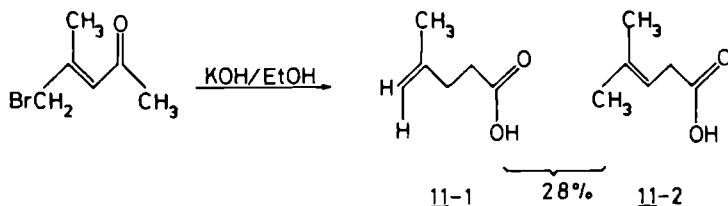


3.2.2. γ -broomketonen (klasse II)

De γ -broomketonen 9 en 10 bleken onder basische condities bijzonder labiel te zijn. Er werden uitsluitend

komplekse mengsels gevormd, waaruit geen omleggingsprodukten of andere verbindingen geïsoleerd konden worden. Substraat 11 daarentegen gaf bij behandeling met KOH/EtOH de

38

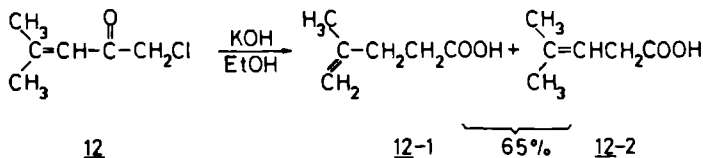


produkten 11-1 en 11-2 (gezamenlijke opbrengst 28%; zie schema 3.8). Opgemerkt dient te worden dat dezelfde produkten worden gevonden wanneer men 13, het α' -broomanalogon van 11, onder deze kondities omlegt (13-1 \equiv 11-1 en 13-2 \equiv 11-2; zie § 3.2.3).

3.2.3. β, β -dialkylverbindingen (klasse III)[†]

Bij de behandeling van 1-chloor-4-methyl-3-penteen-2-on 12 met $\text{Et}_3\text{N}/\text{MeOH}$ bleek er geen reactie plaats te vinden in tegenstelling tot de substraten besproken in § 3.2.1.

39



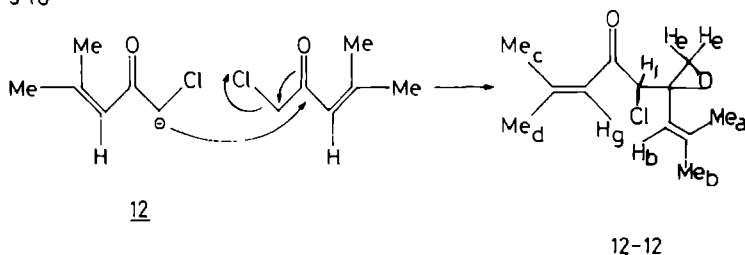
conc base	mol base/mol substr	tijd(min)	<u>12-1+12-2</u> (%)
10 N	33	20	41
33 N	4.5	3	65
33 N	50	3	51
50 N	33	3	47

[†] Dit gedeelte van het onderzoek werd uitgevoerd door E.A. de Boer.

Met KOH in EtOH daarentegen bleek de gewenste omlegging op te treden onder vorming van een mengsel van 3-methyl-3-buteencarbonzuur (12-1) en 3-methyl-2-buteencarbonzuur (12-2) in een opbrengst van 65% (schema 3.9 op pag. 89). Bij deze reactie met KOH in EtOH bleek de baseconcentratie en het aantal equivalenten base van essentieel belang te zijn (zie gegevens, vermeld bij schema 3.9). De structuren van de producten 12-1 en 12-2 werden eenduidig vastgesteld op basis van de spektrale gegevens⁵ (I.R., N.M.R. en MS) en de reductie met H₂/Pd(C) tot methylbutaancarbonzuur⁶.

De reactie van het substraat 12 werd onderzocht onder een groot aantal basische omstandigheden. Bij toevoeging van KOH/EtOH aan een oplossing van 12 in EtOH (inverse toevoeging) werd naast een mengsel van 12-1 en 12-2 het epoxide 12-12 geïsoleerd (15%; schema 3.10).

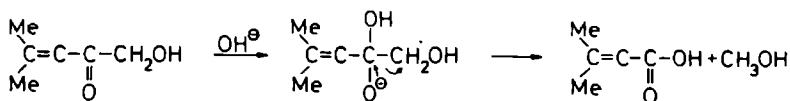
310



Dit zelfde produkt 12-12 werd verkregen bij behandeling met KOH/tBuOH (33% naast 28% van een mengsel van 12-1 en 12-2) en met een suspensie van NaOMe in THF (15%, andere produkten konden niet geïsoleerd worden). De structuur van 12-12 bleek uit de spektrale gegevens. Het massaspectrum (peak matching) gaf de brutoformule C₁₂H₁₇O₂Cl. Het IR-spektrum vertoonde absorpties bij 1615 en 1675 cm⁻¹ welke toe te schrijven zijn aan het systeem -C=C-C=O. De UV-absorptie $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ 239 nm komt overeen met de volgens de Woodwardregels berekende waarde voor deze groep (240 nm). Het NMR-spektrum (C₆D₆) vertoonde signalen die als volgt worden toegekend (schema 3.10): δ 1.37 (d, Me_a of Me_b, J 1 Hz), 1.44 (d, Me_a of Me_b, J 1 Hz), 1.56 (d, Me_c of Me_d, J 1 Hz), 2.04 (d, Me_c of Me_d, J 1 Hz), 3.22 (m, He), 3.41 (s, H_f),

5.11 (kwartet, H_h , J 1 Hz), 6.07 (kwartet, H_g , J 1 Hz). De vorming van dit produkt vindt vermoedelijk plaats volgens een Darzenskondensatie als weergegeven in schema 3.10 op pag. 90. Bij behandeling van 12 met KOH/ H_2O , NaOMe/MeOH, Na_2CO_3/H_2O , $K_2CO_3/H_2O/MeOH$, $t-BuONa$, $t-AmylONa/t-AmylOH$ en Na-2,4,6-tri- t -butylfenoxide/MeOH werd steeds een mengsel van 12-1 en 12-2 verkregen (opbrengsten resp. 57, 45, 40, 32, 46, 46 en 28%). In de meeste gevallen bleek uit een dunnelaagchromatogram dat er meerdere nevenprodukten waren gevormd; deze konden evenwel niet worden geïsoleerd. Bij gebruikmaking van fase-transferkondities, d.i. $C_6H_5CH_2^+NEtCl^-/H_2O/KOH/CCl_4$, werd in 60% opbrengst β,β -dimethylacrylzuur (12-10) verkregen. Dit carbonzuur zou kunnen ontstaan door splitsing⁷ van een α -ketol^{1,8,9} als weergegeven in schema 3.11.

3.11



12-10

α -Ketolen (α -hydroxyketonen), alsmede α -hydroxyketalen en epoxyethers zijn bekende bijprodukten bij de Favorskii-omlegging^{7a,9,10,11,12} (vgl. hfdst. 1, blz. 11). Wellicht is het onder fase-transferkondities ook mogelijk dat nucleofiele aanval van OH^- op het carbonyl-C van 12 direkt tot C-C-splitsing leidt zonder voorafgaande α -ketolvorming. Bovenstaande resultaten tonen aan dat het welslagen van de reactie, d.w.z. omlegging tot de produkten 1 en 2, sterk bepaald wordt door de gebruikte combinatie van base en oplosmiddel.

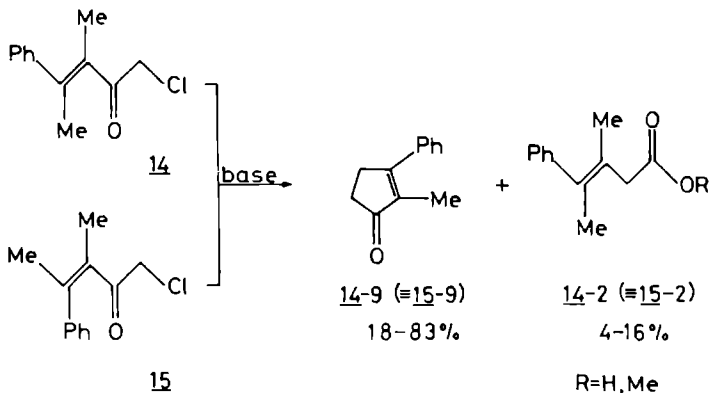
Het bromide 13 reageerde veel minder schoon dan het overeenkomstige chloride. Met KOH/EtOH (konc. 3.3N, 3.3 equiv.) werd, naast uitgangsmateriaal (10%) en niet geïdentificeerde produkten, een mengsel van 13-1 (\equiv 12-1) en 13-2

(\equiv 12-2) geïsoleerd (31%).

3.2.4. β -alkyl- β -arylverbindingen (klasse IV)[†]

De geometrische isomere substraten 14 en 15 gaven bij behandeling met verschillende basen twee produkten, nl. een onverzadigd zuur (of ester) en een cyclopentenon (schema 3.12).

3 12



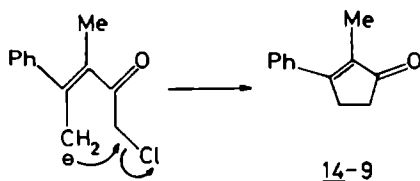
De structuren van deze produkten waren eenvoudig vast te stellen op grond van de spektrale gegevens. Beide substraten zijn aanmerkelijk minder reaktief dan die in de voorgaande paragrafen. Behandeling van 14 met $\text{Et}_3\text{N}/\text{MeOH}$ bij 70° gedurende een week gaf, naast 20% niet omgezet 14 alleen het cyclopentenon 14-9 (35% Met KOH/EtOH werd, afhankelijk van de reaktieduur, in wisselende verhoudingen 14-9 en 14-2 geïsoleerd. Een suspensie van NaOMe in Et_2O gaf 15% aan 14-9, terwijl NaOMe/MeOH naast 14-9 (30%) een kleine hoeveelheid 14-2 (7%) opleverde. Polymerisatie speelde bij alle onderzochte omstandigheden een rol.

Een voor de hand liggende verklaring voor de vorming

[†] Dit gedeelte van het onderzoek werd uitgevoerd door A.J.M. Wagenmakers.

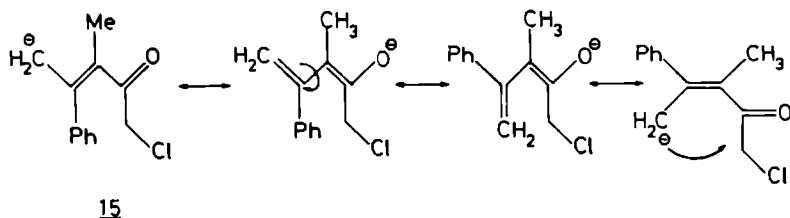
van het cyclopentenon 14-9 is een intramoleculaire cyclisatie via het γ -carbanion (schema 3.13).

3.13



Het substraat 15 gaf onder de kondities genoemd voor 14 vrijwel uitsluitend het cyclopentenon (opbr. ca. 80%). Alleen met KOH/EtOH werd het zuur 15-2 (\equiv 14-2) geïsoleerd in 13% opbrengst. In eerste aanleg werd voor dit substraat 15 geen intramoleculaire cyclisatie tot 15-9 verwacht, vanwege de ongunstige geometrie hiervoor. Kennelijk vindt na protonabstractie van het γ -koolstofatoom gemakkelijk rotatie plaats via het mesomere dienolaat-ion tot een γ -carbanion met de juiste configuratie voor de intramoleculaire cyclisatie (schema 3.14). Het is niet goed duidelijk waarom 15 vlotter overgaat in het cyclopentenon dan 14. Wel dient te worden opgemerkt dat 14 gevoeliger is voor polymerisatie dan 15.

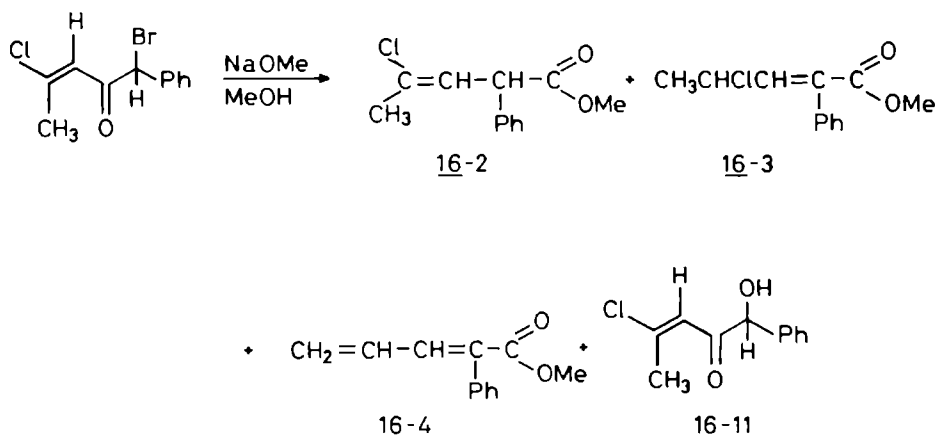
3.14



3.2.5. β -alkyl- β -halogeen- α' -fenylverbindingen (klasse V)[†]

De substraten 16 t/m 19 bleken zich uitstekend te lenen voor een onderzoek naar de beoogde 1,3-skeletomlegging. Bij gebruik van een sterke base in een protisch oplosmiddel, zoals NaOMe in MeOH, in een hoge concentratie en in grote overmaat, werden de beste resultaten verkregen. Het substraat 16 gaf aldus met NaOMe/MeOH vier produkten, die aan de hand van spektrale gegevens werden geïdentificeerd als 16-2, 16-3, 16-4 en 16-11 (schema 3.15).

3.15

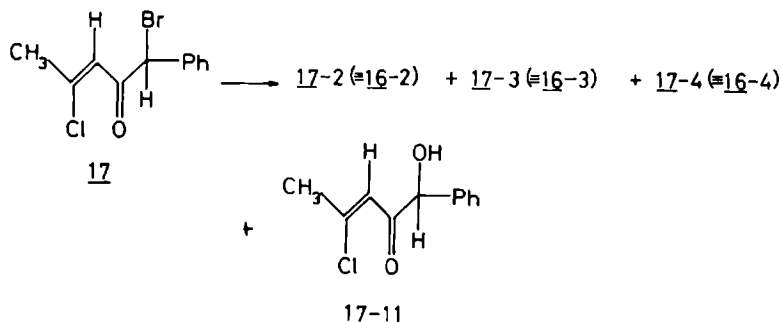


De opbrengsten zijn resp. 50, 21, 7 en 9% wanneer 24 equiv. 0.8N NaOMe/MeOH worden gebruikt en 53, 3, 9 en 6% bij gebruik van 2 equiv. 0.4N NaOMe/MeOH.

Het geometrisch isomeer van 16, nl. 17, gaf dezelfde typen produkten, echter de opbrengsten waren over de gehele linie wat lager (schema 3.16 op pag. 95).

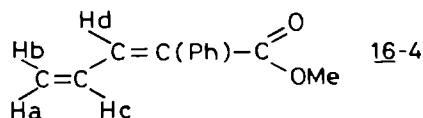
Wanneer zich aan het β -koolstofatoom een broomatoom bevindt zoals in 18, dan wordt met NaOMe/MeOH in 100% opbrengst de dieencarbonzure ester 18-4 (\equiv 16-4) geïsoleerd. Het geometrische isomeer 19 gaf dezelfde ester 19-4 (\equiv 16-4) doch slechts in een opbrengst van 25%.

[†] Dit gedeelte van het onderzoek werd uitgevoerd door



De structuren van verbindingen 16-2 en 16-3 bleken, voor zover het het basisskelet betrof, uit hun spektrale gegevens (NMR, IR). De configuratie om de dubbele binding kon echter niet worden vastgesteld. Dat was ook het geval voor 16-4, voor welke verbinding de NMR-gegevens als volgt konden worden geïnterpreteerd: δ 3.37 (s, OCH_3), 5.32 (8 lijnen signaal, H_a , J_{ac} 9.6 Hz, J_{ab} 2.0 Hz, J_{ad} 0.7 Hz), 5.58 (8 lijnen signaal H_b , J_{bc} 17.0 Hz, J_{ba} 2.0 Hz, J_{bd} 0.5 Hz), 6.13-6.59 (m, H_c), 7.00-7.40 (m, $-\text{C}_6\text{H}_5$), 7.35 (d, H_d , J_{cd} 8.0 Hz) ppm (opgenomen in CCl_4). Produkt 16-11 heeft de *trans*-structuur behouden, zoals blijkt uit vergelijking van de NMR-gegevens van 16-11 met die van 16.

3.17



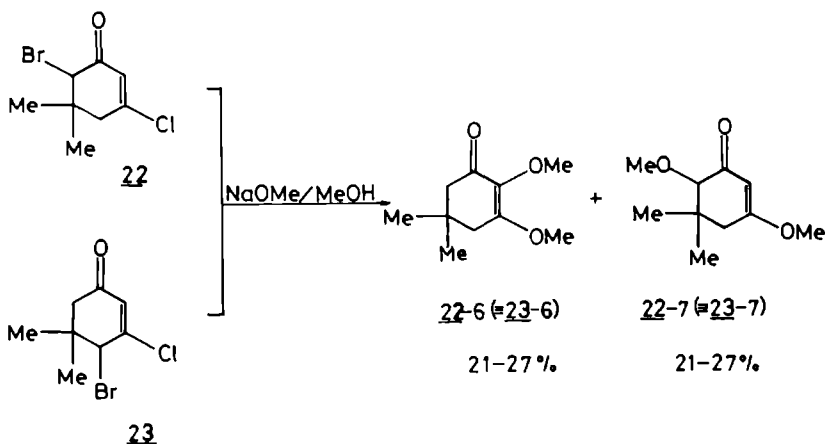
Het belang van de aanwezigheid van de fenylgroep aan het α' -C voor het goed verlopen van de omlegging van deze substraten blijkt uit experimenten met *cis*- en *trans*-1-broom-4-chloor-3-penteen-2-on (20 en 21). Deze verbindingen geven geen omlegging te zien, maar polymeriseren onder ba-

sische kondities tot niet nader geïdentificeerde produkten.

3.2.6. halogeencyclohexenonen (klasse VI)

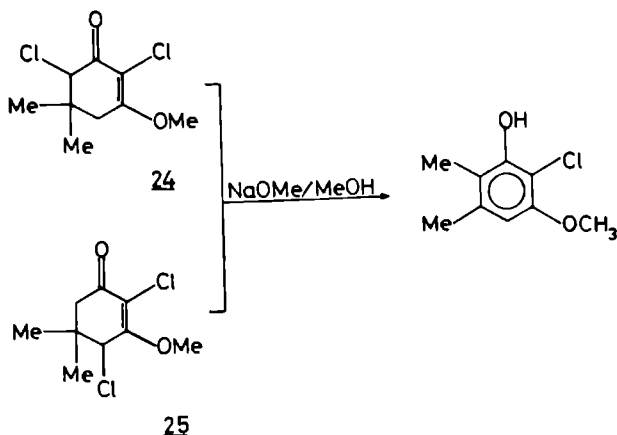
Wanneer zich bij de substraten 22 t/m 25 een Favorskii-omlegging zou voltrekken, dan zou men een ringkontractie tot cyclopenteenkarbonzuren verwachten (vgl. schema 1.21 § 1.3). Dergelijke produkten werden echter niet waargenomen. Verbindingen 22 en 23 ondergaan een substitutie van het α' - resp. γ -bromatoom door een methoxygroep, die op de α - of op de α' -plaats werd ingevoerd. Bovendien werd, vermoedelijk via een additie-eliminatieproces, het β -Cl-atoom door een methoxygroep vervangen (schema 3.18).

3.18



Verbindingen 24 en 25 geven bij behandeling met base beide aanleiding tot de vorming van 2-chloor-3-methoxy-5,6-dimethylfenol (schema 3.19 op pag. 97).

De structuur van het produkt 22-6 valt eenduidig af te leiden uit de volgende spektrale gegevens: IR (film): $\nu(\text{C=O})$ 1659, $\nu(\text{C=C})$ 1610 cm^{-1} . NMR (CCl_4): δ 1.04 [s, $-\text{C}(\text{CH}_3)_2$], 2.10 (s, $-\text{CH}_2-$), 2.23 (s, $-\text{CH}_2-$), 3.54 (s, OCH_3), 3.92 (s, OCH_3) ppm. MS: M^+ 184. Uit het NMR spectrum van 22-7 (δ 1.00 (s, $-\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 2.02-2.41 (AB-kwartet, $-\text{CH}_2-$,

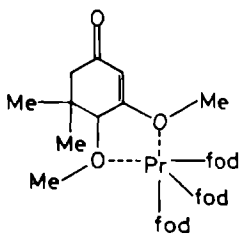


J 17 Hz), 2.96 (s, $-\text{CHOCH}_3$), 3.34 (s, $-\text{OCH}_3$), 3.66 (s, $-\text{OCH}_3$); 5.16 (s, $=\text{CH}$) ppm, opgenomen in CCl_4 kon niet worden opge-
 maakt of de methoxygroepen zich op de 3,4-plaats dan wel op
 de 3,6-plaats bevonden. Uitsluitel werd verkregen met be-
 hulp van het schuifreagens $\text{Pr}(\text{fod})_3$ op basis van het werk
 van de Boer *et al.*¹³. Zij vonden dat 1,2-dimethoxybenzeen
 als een bidentaal ligand fungeert bij de kompleksering met
 lanthanide schuifreagentia, met als gevolg dat het signaal
 van beide methoxygroepen een grote verschuiving naar hoger
 veld ondergaat. Voor $\text{Pr}(\text{fod})_3$ bedraagt deze verschuiving
 bij een substraat/reagens verhouding van 1:1 (mol) ca. 30
 ppm. Voor een monomethoxybenzeen is deze verschuiving niet
 meer dan 10 ppm. In het onderhavige geval, waarin onder-
 scheid moet worden gemaakt tussen de structuren 22-5 en 22-7
 is chelaatvorming mogelijk als aangegeven in schema 3.20
 op pag. 98. Waargenomen werd, dat de verkregen verbinding
 met $\text{Pr}(\text{fod})_3$ slechts verschuiving van één methoxygroep ver-
 toont (zie schema 3.21 op pag. 98). Dit resultaat is alleen
 te rijmen met structuur 22-7.

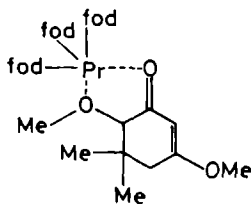
Het fenolisch produkt (schema 3.19), waarvan op grond
 van het NMR-spektrum de structuur vermoedelijk die is, welke
 is aangegeven, wordt ook verkregen wanneer de substraten 24

en 25 worden verhit zonder dat er base aanwezig is.

3.20



22-5



22-7

3.21 NMR-spektrum van 22-7 in CDCl_3

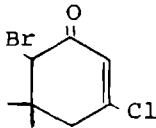
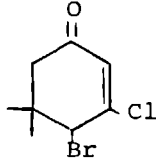
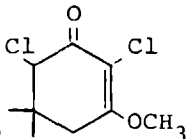
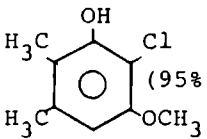
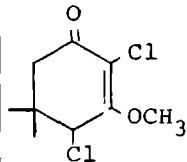
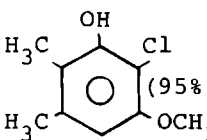
		OMe s	OMe s	CH s	CH ₂ q	Me s	Me s
zonder $\text{Pr}(\text{fod})_3$	5.22	3.49	3.42	3.05	2.24	0.97	0.97
+1 eq $\text{Pr}(\text{fod})_3$	-4.16	1.61	-22.64	-16.31	-3.79	-3.16	-7.01

3.2.7. samenvatting van de resultaten

Terwille van het overzicht zijn de verkregen resultaten voor de onderscheiden substraten in tabellen samengevat. In tabel 3.22 zijn de produkten gerangschikt naar substraat-klasse vermeld; in tabel 3.23 zijn de reactie-kondities weergegeven.

KLAS- SE	No	SUBSTRAAT	BASE OPL.M.	T (°C)	t	1	2	prod.(%)		5	6	OVERIGE
								3	4			
I	1	$\begin{array}{c} \text{H} \\ \\ \text{CH}_3-\text{C}=\text{C}-\text{C}-\text{CH}_2\text{Cl} \\ \quad \\ \text{H} \quad \text{O} \end{array}$	A F ₁	65 0	2h. 10'							8 (80%) polym.
	2	$\begin{array}{c} \text{H} \\ \\ \text{CH}_3\text{CH}_2-\text{C}=\text{C}-\text{C}-\text{CH}_2\text{Cl} \\ \quad \\ \text{H} \quad \text{O} \end{array}$	A B F ₁	65 65 0	70' 50' 10'	18 6	12 4			6	3	9 (4%); polym. polym. polym.
	3	$\begin{array}{c} \text{H} \\ \\ \text{CH}_3\text{CH}_2-\text{C}=\text{C}-\text{C}-\text{CH}_2\text{Br} \\ \quad \\ \text{H} \quad \text{O} \end{array}$	A	65	25'	10	6					polym.
	4	$\begin{array}{c} \text{H} \\ \\ \text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{C}=\text{C}-\text{C}-\text{CH}_2\text{Cl} \\ \quad \\ \text{H} \quad \text{O} \end{array}$	A F ₁	65 0	80' 10'	23	8.6			7	12	9 (4%); polym. polym.
	5	$\begin{array}{c} \text{H} \\ \\ (\text{CH}_3)_2\text{CHCH}_2-\text{C}=\text{C}-\text{C}-\text{CH}_2\text{Cl} \\ \quad \\ \text{H} \quad \text{O} \end{array}$	A	65	6h.	26	5					8 (10%)
	6	$\begin{array}{c} \text{H} \\ \\ (\text{CH}_3)_2\text{CH}-\text{C}=\text{C}-\text{C}-\text{CH}_2\text{Cl} \\ \quad \\ \text{H} \quad \text{O} \end{array}$	A A A C E G	65 0 25 0 -18 0	6h. 24h. 18h. 10' 10' 10'					25 25 25		8 (15%) 8 (15%) 8 (15%) polym. polym. polym.

KLAS- SE	NO	SUBSTRAAT	BASE OPL.M.	T (°C)	t	1	2	prod. (%)		5	6	OVERIGE
								3	4			
III		(vervolg <u>12</u>)	L	20	20'							
			M	20	30'	32	(1+2)					
			N	80	75'	46	(1+2)					
	<u>13</u>	$(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CH}-\underset{\text{O}}{\underset{\parallel}{\text{C}}}-\text{CH}_2\text{Br}$	C	20	3'	31	(1+2)					
IV	<u>14</u>	$\text{Ph}-\underset{\text{CH}_3}{\underset{ }{\text{C}}}=\underset{\text{O}}{\underset{\parallel}{\text{C}}}-\text{CH}_2\text{Cl}$	A	65	7d.							9 (35%); <u>14</u> (20%)
			C	20	3'		4					<u>14</u> (80%)
			C	20	30'		16					9 (24%)
			C	20	50'		13					9 (18%)
			E	20	24h.							9 (15%)
			F ₁	20	110'		7					9 (30%)
			F ₁	20	40'		6					9 (28%)
	<u>15</u>	$\text{Ph}-\underset{\text{CH}_3}{\underset{ }{\text{C}}}=\underset{\text{CH}_3}{\underset{ }{\text{C}}}-\underset{\text{O}}{\underset{\parallel}{\text{C}}}-\text{CH}_2\text{Cl}$	A	65	7d.							9 (78%)
			C	20	30'		13					9 (83%)
			E	0	30h.							9 (25%)
			F ₁	20	150'							9 (80%)
V	<u>16</u>	$\text{CH}_3-\underset{\text{Cl}}{\underset{ }{\text{C}}}=\underset{\text{H}}{\underset{ }{\text{C}}}-\underset{\text{O}}{\underset{\parallel}{\text{C}}}-\text{CHPh}$	A	65	4h.							7 (19%); isom.
			F ₁	0	60'		50	21	7			11 (6%)

KLAS- SE	No	SUBSTRAAT	BASE OPL.M.	T (°C)	t	1	2	prod. (%)		3	4	5	6	OVERIGE
VI	<u>22</u>		A F ₁	65 25	4h.								27	7 (21%)
	<u>23</u>		A F ₁	65 25	4h.								21	7 (27%)
	<u>24</u>		A	65	4h.									 (95%)
	<u>25</u>		A	65	4h.									 (95%)

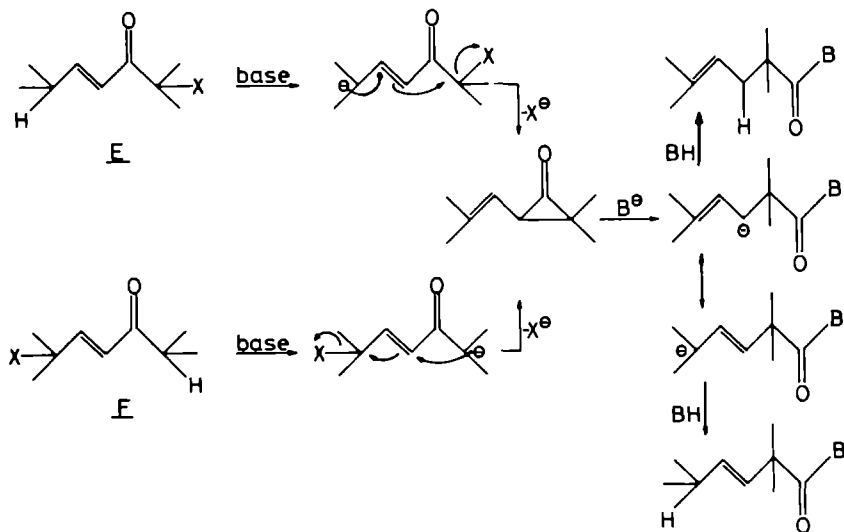
A	NEt ₃ /MeOH
B	NMe ₃ /MeOH
C	KOH/EtOH
D	KOH/MeOH
E	MeONa/Et ₂ O
F ₁	MeONa/MeOH; 0.8N, 24 equiv.
F ₂	MeONa/MeOH; 0.4N, 3 equiv.
G	1-PrONa/Et ₂ O
J	dicyclohexylethylamine/MeOH
K	(Et ₃ NCH ₂ Ph) ⁺ Cl ⁻ /H ₂ O/KOH/CCl ₄
L	NaOMe/THF
M	t-BuOK/t-BuOH
N	K ₂ CO ₃ /MeOH/H ₂ O

3.3. DISKUSSIE

In § 1.2 werd op basis van het eenvoudige Loftfield-mechanisme voor α -halogeenenketonen voorspeld, dat vinyloge halogeenenketonen van het type E en F bij behandeling met base β , γ - en/of γ , δ -onverzadigde carbonzuren (of derivaten) zouden geven (schema 3.24 op pag.105, vgl. schema 1.19). Een blik op de samenvatting van de verkregen resultaten in tabel 3.22 leert, dat dergelijke produkten uit meerdere substraten zijn verkregen. Een typisch kenmerk van de Favorskii-omlegging is de equivalentie van de α - en α' -positie (zie § 1.1, schema 1.4). In het geval van een vinyloge Favorskii-omlegging kan naar analogie een equivalentie van de α' - en γ -positie worden verwacht, zoals blijkt uit de vorming van eenzelfde cyclopropanon uit E en F (schema 3.24). Deze equivalentie werd inderdaad waargenomen, nl. voor de substraten 11 en 13.

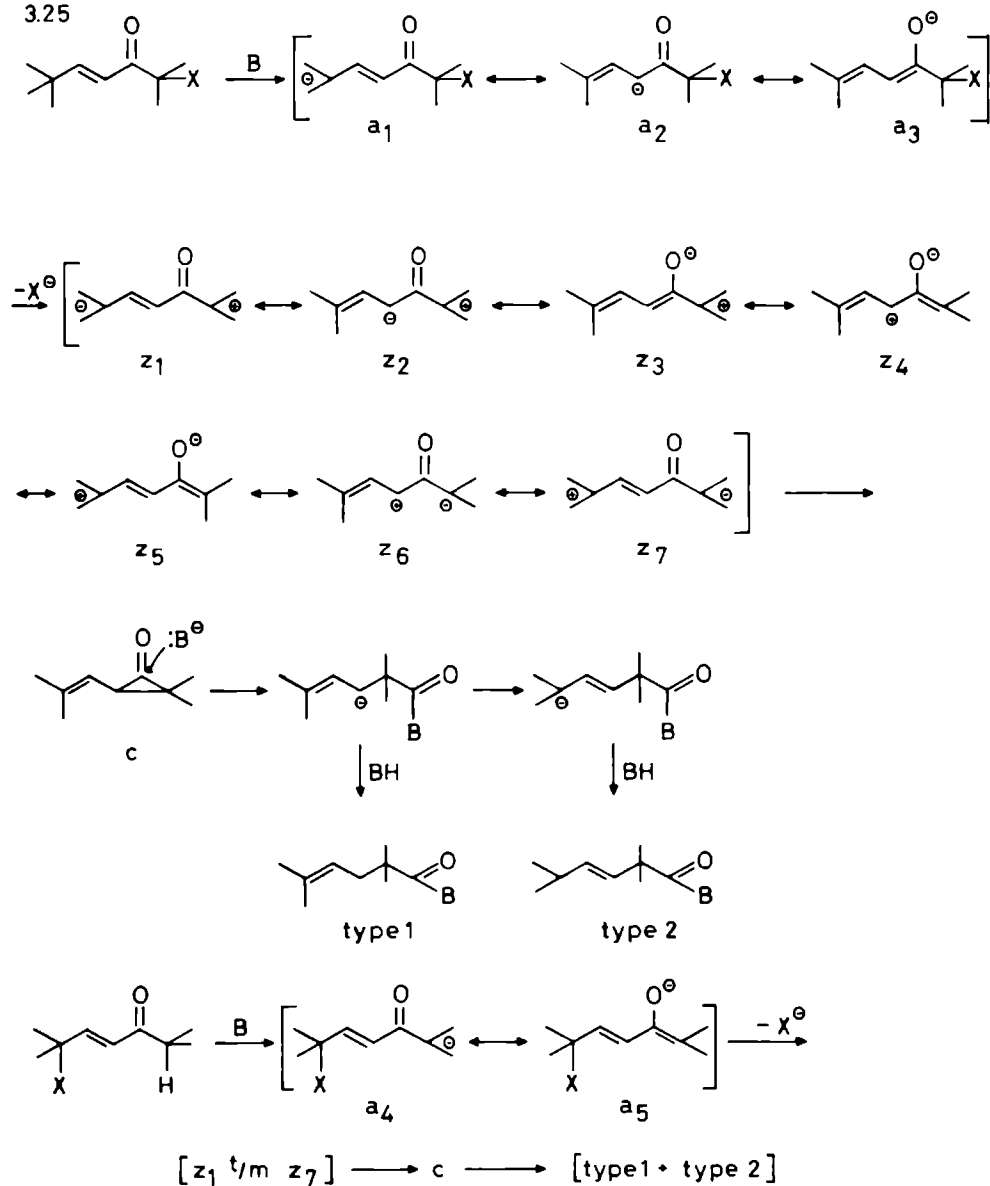
Op grond van het bovenstaande is het gerechtvaardigd de verkregen resultaten te analyseren in termen van een voor

3 24



Hierbij dient bovendien in aanmerking te worden genomen, dat mechanismen analoog aan die welke werden voorgesteld door Richard (§ 1.1, schema 1.5), McPhee en Klingsberg (§ 1.1, schema 1.7) en Tchoubar (semibenzilzuur-mechanisme, § 1.1, schema 1.6) de vorming van een γ, δ -onverzadigd produkt niet kunnen verklaren, terwijl 1-chloor-4-fenyl-3-bu-teen-2-on, welke verbinding vanwege het ontbreken van een γ -H uitsluitend via één van deze mechanismen zou kunnen omleggen, geen omlegging vertoonde. Zoals in § 1.1 werd aangegeven wordt thans veelal aangenomen, dat de Favorskii-omlegging verloopt via een zwitterionisch intermediair, dat kan sluiten tot een cyclopropanon (schema's 1.14 en 1.15). Dit houdt in dat, zoals weergegeven in schema 3.25 op pag. 106, vinyloge substraten **E** via abstractie van een γ -proton overgaan in de mesomere anionen a_1 - a_3 , waarna door dissociatie van het α' -halogeenatoom de mesomere zwitterionische intermediairen z_1 - z_7 ontstaan die kunnen sluiten tot een cyclopropanon c.

3.25



Door een nucleofiele opening van dit cyclopropanon worden, als eerder aangegeven, β,γ - en/of δ,γ -onverzadigde carbonzuren gevormd; uit de zwitterionen kunnen door reacties met nucleofielen eventueel ook produkten ontstaan. De substraten F geven op analoge wijze via de mesomere anionen a_4 - a_5 aanleiding tot dezelfde zwitterionen z_1 - z_7 .

Een duidelijke aanwijzing voor het optreden van een zwitterionisch intermediair is de vorming van α' , α resp. γ -methoxyprodukten. α' -Methoxyverbindingen van het type 7 werden alleen gevonden voor klasse VI (cyclische substraten), α -methoxyverbindingen van het type 6 werden geïsoleerd bij de de cyclische substraten (klasse VI) als ook bij enige substraten uit de klasse I. Produkten van het type 5 met een methoxygroep op de γ -plaats, werden gevonden bij de reactie van halogeenketonen uit de klassen I en VI. Zou men zich de vorming van α' -methoxyverbindingen nog kunnen denken door een direkte substitutie van het α' -halogeenatoom, de α - en γ -methoxyprodukten vormen een duidelijke ondersteuning voor het optreden van een vinyloge Favorskii-omlegging volgens schema 3.25.

Opvallend is, dat de resultaten verkregen met de verschillende klassen substraten niet eenduidig zijn, evenmin als dat het geval is voor substraten binnen een bepaalde klasse. Een dergelijke substraat-afhankelijke produktvorming mag als een typisch kenmerk voor een Favorskii-omlegging worden beschouwd.

De substraten 2, 4 en 5 uit klasse I geven de vinyloge omlegging als hoofdreactie te zien, waarbij β,γ - en γ,δ -onverzadigde esters worden geïsoleerd. Polymerisatie is in alle gevallen een nare nevenreactie, zelfs onder milde omstandigheden als Et_3N in MeOH. Wanneer als halogeenatoom een Br in plaats van een Cl werd genomen (3 vs. 2) is de opbrengst aan onverzadigde esters geringer en de polymerisatie zeer storend. De substraten in klasse I verschillen alleen in het substitutiepatroon aan het γ -koolstofatoom. De eenvoudigste uitgangsstof 1 geeft in het geheel geen omleggings-

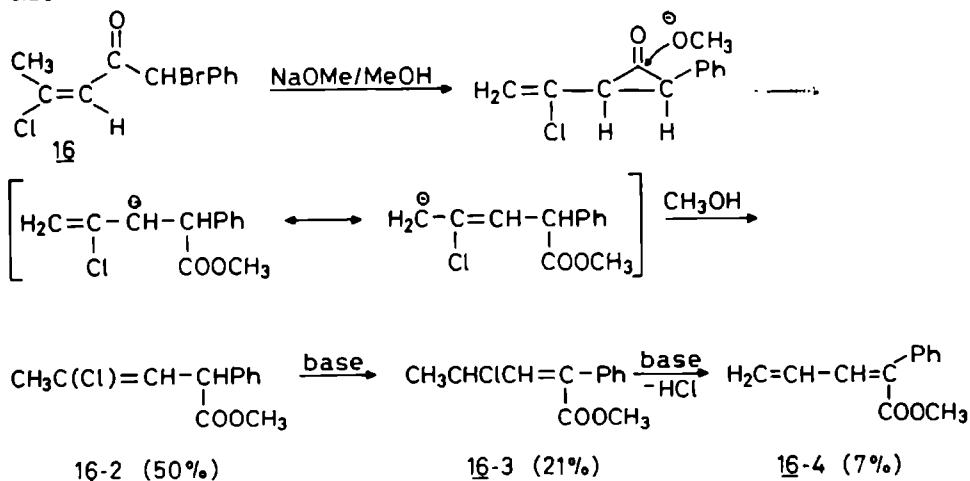
produkt, maar uitsluitend een Michael-additie van een methoxide-ion aan de α,β -onverzadigde binding. Een mogelijke verklaring zou kunnen zijn, dat de dissociatie van het halogeenatoom onder vorming van de zwitterionen z_1 t/m z_7 moeilijk verloopt in vergelijking met de substraten uit deze klasse die een alkylsubstituent aan het γ -koolstofatoom bezitten (m.a.w. de bijdrage van z_5 en z_7 is geringer), met als gevolg dat concurrerende nevenreacties de overhand kunnen krijgen. Het substraat 6 geeft evenmin onverzadigde esters, doch in 25% opbrengst het γ -methoxyproduct 6-5. De vorming van dit produkt 6-5 zou een indicatie kunnen zijn dat de twee methylgroepen aan het γ -koolstofatoom in 6 een positieve lading in het zwitterion stabiliseren. Waarom dit zwitterion geen aanleiding geeft tot skeletomgelegde produkten is niet duidelijk. Voor de substraten 7 en 8, die aan het γ -koolstofatoom een fenyl- en een methylgroep dragen, werd gehoopt op een nog betere stabilisatie van het zwitterion. Bij behandeling met base werd echter alleen polymerisatie waargenomen.

Het substraat 12, behorend tot klasse III, is aanmerkelijk stabielere t.o.v. de base dan de verbindingen in klasse I. Het kon zodoende behandeld worden met KOH in ethanol, waarmee goede resultaten werden geboekt.

De geometrische isomeren in klasse IV geven merkwaardig genoeg naast ontlekking tot een onverzadigd ester, voornamelijk ringsluiting tot een cyclopentanon. Hoewel deze substraten op het eerste gezicht overeenkomst vertonen met die uit klasse III, is kennelijk de dissociatie van het α' -chloraatoom tot een zwitterion minder gunstig dan cyclisatie tot een vijfring via een intramoleculaire S_N2 -reactie. Dit zou het gevolg kunnen zijn van het feit dat het mesomere anion a_2 hier tertiair is, waardoor deze grensstructuur slechts een geringe bijdrage levert en het inductief effect op de dissociatie van het Cl-ion minimaal wordt. De negatieve lading wordt nu in versterkte mate op het γ -C gelokaliseerd, wat cyclisatie tot een vijfring in de hand werkt.

De substraten behorende tot klasse V blijken bijzonder goed een vinyloge Favorskii-omlegging te ondergaan bij gebruikmaking van NaOMe in MeOH. Met Et₃N/MeOH bleek er geen omlegging plaats te vinden, doch een langzame substitutie van het α'-broomatoom. De produkten die men verkrijgt, wanneer deze substraten behandeld worden met NaOMe/MeOH, kunnen goed verklaard worden met het eenvoudige gemodificeerde Loftfield-mechanisme zoals weergegeven in schema 3.24. Het uit het substraat 16 gevormde cyclopropanon kan op de aangegeven wijze openen en door protonering van de mesomere produktionen ontstaat het produkt 16-2. O.i.v. base kan deze verbinding een isomerisatie ondergaan zodanig dat de dubbele binding in konjugatie komt met de carbethoxy- en met de fenylgroep (16-3). Dehydrohalogenering geeft dan het dieenkarbonzuurderivaat 16-4 (schema 3.26).

3.26



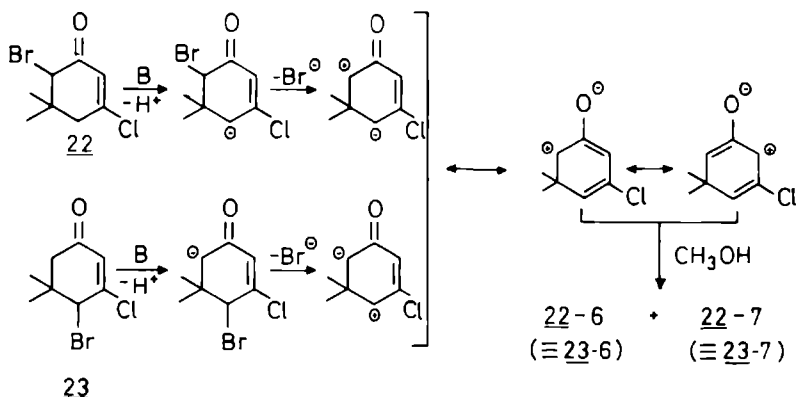
Het isomere substraat 17 geeft dezelfde omleggingsprodukten echter in een geringere opbrengst. Er vindt in verhouding meer polymerisatie plaats. Wanneer het β-halogeenaatoom een Br-atoom is (18 en 19) wordt uitsluitend een dehydrohalogeneringsprodukt geïsoleerd. Opmerkelijk is het

verschil in opgrengst: 18 geeft nagenoeg kwantitatief de dieencarbonzure ester 18-4 (\equiv 16-4), terwijl het isomere substraat 19 slechts 25% van deze ester geeft naast veel polymerisatie. Welke factoren voor dit verschil in gedrag verantwoordelijk zijn, is moeilijk aan te geven.

De fenylgroep blijkt essentieel te zijn voor het wel-slagen van de omlegging van dit type substraten. Gaat men namelijk bij behandeling met base uit van substraten 20 en 21, waar de α' -fenylgroep vervangen is door een H-atoom, dan wordt slechts polymerisatie waargenomen.

De verbindingen uit klasse VI, de cyclische substraten, blijken relatief ongevoelig voor polymerisatie. Bij behandeling met base vindt echter in het geheel geen skeletomlegging plaats, doch worden uitsluitend methoxyprodukten geïsoleerd. De vorming van deze produkten, 22-6 (\equiv 23-6) en 22-7 (\equiv 23-7), wijst op het optreden van een gemeenschappelijk intermediair zwitterion, waarbij de positieve lading voornamelijk gelokaliseerd is op het α - en α' -C-atoom, gezien het feit dat de methoxygroep uitsluitend op die posities wordt ingevoerd.

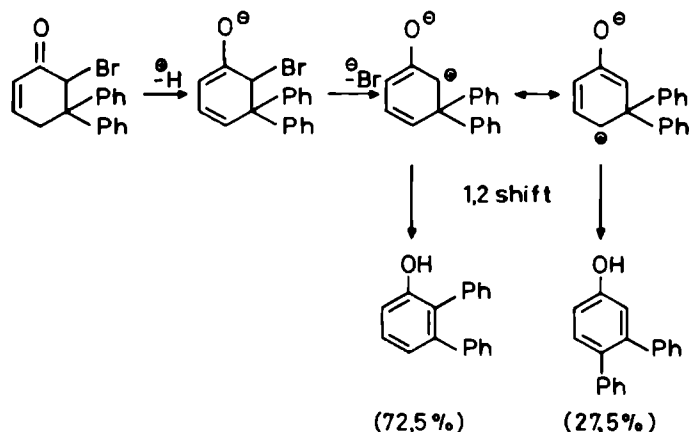
327



Het is evenwel onduidelijk waarom hier geen omlegging optreedt. In de litteratuur zijn enige voorbeelden bekend, waarbij soortgelijke verbindingen met base worden behandeld.

Fort¹⁴ vond bij behandeling van 6-tosyloxyisoforon, naast via een Favorskii-omlegging gevormde cyclopentenonen, ook produkten waarbij op α - of α' -plaats $-\text{OCH}_3$ was gesubstitueerd (vgl. H.I, schema 1.21). Marx *et al.*¹⁵, evenals Markley¹⁶, isoleerden op de α -plaats gesubstitueerde verbindingen bij behandeling van 3,5,5-trimethyl-4-broom-2-cyclohexenon met nucleofiele agentia. Meislich en Jasne¹⁷ onderzochten deze reactie opnieuw en vonden aanwijzingen voor het optreden van een $\text{S}_{\text{N}}2'$ -mechanisme wanneer harde, doch zwak basische of zachte nucleofielen gebruikt werden. Met harde nucleofielen die sterk basisch zijn, bijv. methoxide, kan een zwitterion als intermediair worden voorgesteld. In het laatste geval zou dan aromatisering kunnen optreden ten gevolge van een 1,2-alkyl- of -aryl-shift. Deze reactie werd o.m. beschreven door Zimmerman en Epling¹⁸ voor 6-broom-5,5-difenyl-2-cyclohexenon (schema 3.28).

3.28



Alhoewel dit mechanisme ook de aromatisering van 24 en 25 onder basische omstandigheden zou kunnen verklaren, maakt het feit dat dezelfde produkten in afwezigheid van base thermolytisch worden gevormd e.e.a. twijfelachtig.

De algemene opmerkingen, gemaakt in § 2.7 gelden ook voor de experimenten die hier worden beschreven.

3.4.1. omleggingsmethoden

Een viertal werkwijzen, nl. A, C, F₁ en F₂, zie tabel 3.23 werd toegepast voor meerdere substraten. De algemene procedures luiden als volgt:

Methode A. Een oplossing van 10 mmol substraat en 11 mmol (1.10 g) triethylamine in 6 ml methanol werd zolang onder terugvloeiing gekookt, tot uit de TLC-analyse bleek, dat de uitgangsstof geheel was omgezet. Het reaktiemengsel werd vervolgens uitgegoten in een mengsel van 7,5 ml 2N zoutzuur en 50 ml ether. De etherlaag werd gewassen met water, gedroogd op MgSO₄ en ingedampt. Uit het aldus verkregen residu werden m.b.v. destillatie, kolomchromatografie en/of preparatieve TLC de omleggingsprodukten geïsoleerd.

Methode C. Een oplossing van 7.6 mmol substraat in 3 ml ethanol werd bij 20° onder roeren toegedruppeld aan 10 ml 3.3N KOH in ethanol. Nadat het substraat geheel was omgezet (3 tot 45 min) werd het reaktiemengsel uitgegoten in 50 ml water. Vervolgens werd er tweemaal uitgeschud met 30 ml ether. De etherextrakten bevatten de bijprodukten, terwijl zich in de waterlaag de bij de omlegging gevormde carbonzuren bevonden. Deze zuren werden geïsoleerd door na aanzuren tot pH 2 de waterlaag te extraheren met ether. Na drogen boven MgSO₄ en afdampen van het oplosmiddel werden de carbonzuren in handen gekregen.

Methode F₁. Een oplossing van 5 mmol substraat in 25 ml droge methanol werd bij 0° onder roeren in 45-60 min toegevoegd aan 150 ml 0.8N NaOCH₃ in methanol. Daarna werd het reaktiemengsel nog ca. 15 min geroerd. Door toevoeging van

vast NH_4Cl werd het reaktiemengsel geneutraliseerd. Vervolgens werd methanol door destillatie *in vacuo* zo goed mogelijk verwijderd ($\text{temp} < 35^\circ$). Het residu werd in ether opgenomen en gewassen met water. Na drogen op MgSO_4 en indampen werd het residu gechromatografeerd of gedestilleerd.

Methode F_2 . Deze werkwijze is gelijk aan F_1 behalve dat 37.5 ml 0.4N NaOCH_3 in methanol aan het substraat werd toegevoegd.

3.4.2. omleggingsexperimenten

1-Chloor-3-penteen-2-on 1 werd behandeld volgens methode A (reaktieduur 3 u). Destillatie gaf 1-chloor-4-methoxy-2-pentanon als enige produkt, kpt $79.5\text{--}80.5^\circ/15$ mm Hg, opbrengst 82%. IR (film): $\nu(\text{C=O})$ 1730 cm^{-1} . NMR (CDCl_3): δ 1.12 (d, CH_3CH , J 7 Hz), 2.61 (m, CHCH_2), 3.25 (s, OCH_3), 3.62 (sext, CH_3CHCH_2 , J 7 Hz), 4.00 (s, CH_2Cl) ppm.

1-Chloor-3-hexeen-2-on 2 gaf bij behandeling volgens methode A (reaktieduur 80 min) een mengsel dat m.b.v. een Spaltrohrkolom *in vacuo* werd gedestilleerd. Drie frakties werden verkregen:

i kpt $43\text{--}45^\circ/10$ mm Hg

ii kpt $47\text{--}48^\circ/10$ mm Hg

iii kpt $57\text{--}64^\circ/10$ mm Hg, alsmede een polymeerachtig residu.

Fraktie i leverde na preparatieve TLC (SiO_2 /diisopropylether-cyclohexaan 1:1) de produkten 2-1 en 2-9 in 18 resp. 4% opbrengst. Het produkt 2-1 bleek nog enigszins verontreinigd te zijn met 2-2. Fraktie ii bestond hoofdzakelijk uit 2-2 (opbrengst 12%), het produkt 2-1 was als een kleine verontreiniging aanwezig. Fraktie iii bevatte een mengsel van produkten; m.b.v. kolomchromatografie (SiO_2 /dichloormethaan) werden twee produkten geïsoleerd en geïdentificeerd, nl. (in volgorde van elutie) 2-6 en 2-5 in 3 resp. 6% opbrengst. De spektrale gegevens van de onderscheiden

produkten zijn als volgt:

3-penteen-1-carbonzure methylester 2-1, NMR (CCl_4): δ 1.64 (d, $\text{CH}_3\text{CH=}$, J 5 Hz), 2.35 (s, 4H, CH_2CH_2), 3.65 (s, OCH_3), 5.3-5.7 (m, CH=CH) ppm (mengsel van *cis*- en *trans*-ester).

2-penteen-1-carbonzure methylester 2-2, NMR (CCl_4): δ 1.00 (t, CH_3CH_2 , J 7 Hz), 1.8-2.3 (m, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH=}$), 2.98 (d, $=\text{CHCH}_2\text{CO}$, J 4 Hz), 3.67 (s, OCH_3), 5.3-5.7 (m, CH=CH) ppm (mengsel van *cis*- en *trans*-ester).

trans-5-methoxy-3-hexeen-2-on 2-5, IR (film): $\nu(\text{C=O})$ 1680, $\nu(\text{C=C})$ 1630 cm^{-1} . NMR (CCl_4): δ 1.12 (d, CH_3CH , J 6 Hz), 2.24 (s, COCH_3), 3.31 (s, OCH_3), 6.00 (d, CH=CHCO , J 18 Hz), 6.3-6.9 (d van d, CHCH= , J_1 18 Hz, J_2 6 Hz). De koppelingskonstante van 18 Hz wijst op de *trans*-geometrie. M.S.

(peakmatching) m/e: 128.0834 (M^+) $\text{C}_7\text{H}_{12}\text{O}_2$ (theor. 128.0837).

3-methoxy-3-hexeen-2-on 2-6, NMR (CCl_4): δ 1.12 (t, CH_3CH_2 , J 7 Hz), 1.5-1.9 (m, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH=}$), 2.37 (s, COCH_3), 3.72 (s, OCH_3), 6.15 (t, $-\text{CH=}$, J 7 Hz) ppm.

4-methyl-2-cyclopentenon 2-9, NMR (CCl_4): δ 1.27 (d, CH_3CH , J 7 Hz), 2.0-3.0 (m, CH_2CH), 6.11 (d van d, COCH= , J_1 5 Hz, J_2 2 Hz), 7.52 (m, CH=CHCH).

1-Broom-3-hexeen-2-on 3 werd in reactie gebracht volgens methode A (reaktietijd 20 min). Destillatie van het verkregen mengsel leverde twee frakties: *i*, 3-1 (\equiv 2-1) kpt 43-45 $^\circ$ /10 mm Hg, opbrengst 10%; *ii*, 3-2 (\equiv 2-2) kpt 47-48 $^\circ$ /10 mm Hg, opbrengst 6%, alsmede een aanzienlijke hoeveelheid polymeerresidu.

1-Chloor-3-hepteen-2-on 4 leverde met methode A (reaktietijd 120 min) een mengsel, dat bij destillatie m.b.v. een Spaltrohrkolom een drietal frakties gaf: *i*, kpt 59-60 $^\circ$ /6 mm Hg. Preparatieve TLC ($\text{SiO}_2/\text{CH}_2\text{Cl}_2$) gaf de produkten 4-1 en 4-9 in 23 resp. 4% opbrengst; *ii*, kpt 62-64 $^\circ$ /6 mm Hg, 4-2, opbrengst 9%, enigszins verontreinigd met 4-1; *iii*, kpt ca. 62 $^\circ$ /1 mm Hg, een mengsel van meerdere produkten, waaruit m.b.v. preparatieve TLC (SiO_2 /diisopropylether-

cyclohexaan 1:1) de produkten 4-5 en 4-6 werden geïsoleerd, in 7 resp. 12% opbrengst. Bij de destillatie bleef een polymeer residu achter. De spektrale gegevens van de verkregen verbindingen zijn als volgt:

3-hexeen-1-carbonzure methylester 4-1, NMR (CCl_4): δ 1.00 (t, CH_3CH_2- , J 7 Hz), 2.0 (m, $\text{H}_3\text{CH}_2\text{CH=}$), 2.3 (m, CH_2CH_2 , 3.65 (s, OCH_3), 5.1-5.6 (m, CH=CH) ppm (mengsel van *cis*- en *trans*-isomeer).

2-hexeen-1-carbonzure methylester 4-2, NMR (CCl_4): δ 0.95 (t, CH_3CH_2 , J 7 Hz), 1.0-1.6 (m, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2$), 1.7-2.3 (m, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH=}$), 2.3 (m, $\text{COCH}_2\text{CH=}$), 3.65 (s, OCH_3), 5.1-5.6 (m, CH=CH) ppm (mengsel van *cis*- en *trans*-isomeren).

trans-5-methoxy-3-hepteen-2-on 4-5, IR (film): $\nu(\text{C=O})$ 1680, $\nu(\text{C=C})$ 1625 cm^{-1} . NMR (CDCl_3): δ 0.95 (t, CH_3CH_2 , J 8 Hz), 1.1-1.8 (m, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}$), 1.9-2.3 (m, CHOCH_3), 2.21 (s, CH_3CO), 3.27 (s, OCH_3), 5.10 (d, CH=CHCO , J 16 Hz), 5.4-5.7 (d van d, CHCH=CH , J₁ 10 Hz, J₂ 6 Hz). De koppelingskonstante van 16 Hz wijst op de *trans*-structuur.

3-methoxy-3-hepteen-2-on 4-6, NMR (CDCl_3): δ 1.00 (t, CH_3CH_2 , J 6 Hz), 1.2-1.7 (m, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2$), 2.2 (m, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH=}$), 2.41 (s, COCH_3), 3.83 (s, OCH_3), 6.9 (t, $\text{CH}_2\text{CH=}$, J 8 Hz) ppm.

1-Chloor-6-methyl-3-hepteen-2-on 5 gaf bij behandeling volgens methode A (reaktietijd 12 uur) een mengsel dat m.b.v. een Spaltrohrkolom werd gefractioneerd. De eerste fraktie (45-47°/0.7 mm Hg) bevatte produkt 5-1, opbrengst 26%. De tweede fraktie (47°/0.7 mm Hg) bevatte eveneens 5-1, met als verontreiniging vermoedelijk 5-2 (\pm 5%, berekend door integratie NMR-signaal $\alpha\text{-CH}_2$ bij 2.9 ppm). De derde en laatste fraktie (53-59°/0.7 mm Hg) bestond uit 5-8 (10%). De spektrale gegevens van de verkregen produkten zijn als volgt:

5-methyl-3-hexeen-carbonzure methylester 5-1, IR (film): $\nu(\text{C=O})$ 1735, $\nu(\text{C=C})$ 1625 cm^{-1} . NMR (CCl_4): δ 0.95 [d, $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$, J 7 Hz], 2.26 (m, CH_2CH_2), 3.64 (s, OCH_3), 5.22, 5.46 (m, CH=CH) ppm (mengsel van *cis*- en *trans*-isomeer).

1-Chloor-4-methoxy-6-methyl-2-heptanon 5-8, IR (film): $\nu(\text{C=O})$ 1720 cm^{-1} . NMR (CCl_4): δ 0.95 [d, $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$, J 7 Hz], 1.0-2.0 [m, $(\text{CH}_3)_2\text{CHCH}_2$], 2.05 (m, CHCH_2CH), 2.6-2.7 (m, CHCH_2CO), 3.31 (s, OCH_3), 4.07 (s, CH_2Cl) ppm.

1-Chloor-5-methyl-3-hexeen-2-on 6 leverde bij behandeling volgens methode A (reaktieduur 5 uur) een mengsel dat na scheiding op preparatieve TLC (SiO_2 /diisopropylether-cyclohexaan 1:1) twee hoofdprodukten gaf, te weten 6-8 (Rf 0.47) en 6-5 (Rf 0.30) in opbrengsten van 15 resp. 25%. De spectrale gegevens van deze verbindingen zijn als volgt:

trans-5-Methoxy-5-methyl-3-hexeen-2-on 6-5, NMR (CCl_4): δ 1.21 [s, $(\text{CH}_3)_2$], 2.22 (s, CH_3CO), 3.17 (s, OCH_3), 5.91 (d, COCH= , J 16 Hz), 6.62 (d, $=\text{CHCO}$, J 16 Hz). De koppelingskonstante van 16 Hz wijst op *trans*-structuur.

1-Chloor-4-methoxy-5-methyl-2-hexanon 6-8, NMR (CCl_4): δ 1.07 [d, $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$, J 6 Hz], 3.22 (s, OCH_3), 4.05 (s, CH_2Cl), 1.4-2.4 (breed m, overige protonen) ppm.

5-Broom-4-methyl-3-penteen-2-on, mengsel van *cis*- en *trans*-isomeer, 11, gaf bij behandeling volgens methode B een mengsel van 11-1 en 11-2 in een opbrengst van 28%.

3-Methyl-3-buteen-1-carbonzuur 11-1 (\equiv 12-1), NMR (CCl_4): δ 1.77 (s, CH_3), 2.33 (m, CH_2CH_2), 4.71 (t, $\text{CH}_2=$, J 1 Hz), 10.30 (s, OH) ppm.

3-Methyl-2-buteen-1-carbonzuur 11-2 (\equiv 12-2), NMR (CCl_4): δ 1.67 (s, CH_3), 1.77 (s, CH_3), 3.03 (d, CH_2 , J 7 Hz), 5.27 (t, CH= , J 7 Hz), 10.30 (s, OH) ppm.

1-Chloor-4-methyl-3-penteen-2-on 12 werd in reactie gebracht volgens methode C (reaktieduur 3 min). Na aanzuren van de basische waterlaag werden de produkten 12-1 (\equiv 11-1) en 12-2 (\equiv 11-2) verkregen in een opbrengst van 65%. Met deze methode werden de beste resultaten verkregen. Daarnaast werd 12 behandeld met een groot aantal andere base/oplosmiddel-kombinaties, waarbij de werkwijze telkens veel gelijkenis

vertoonde met methode C. Hierbij werden nog twee produkten aangetroffen, te weten 12-10 en 12-12, waarvan de spektrale gegevens als volgt luiden:

2-Methyl-1-propieencarbonzuur 12-10, NMR (CDCl_3): δ 1.96 (d, CH_3 *cis* t.o.v H, J 2 Hz), 2.18 (d, CH_3 *trans* t.o.v. H, J 2 Hz), 5.66 (m, CH=), 11.83 (s, COOH). MS (m/e): 100 (M^+).

2-Methyl-5-chloor-6,7-epoxy-6 (2-methyl-1-propenyl)2-hepteen-4-on, 12-12, IR (CHCl_3): $\nu(\text{C=O})$ 1675, $\nu(\text{C=C})$ 1615 cm^{-1} . NMR zie blz. 90. Een overzicht van de resultaten verkregen bij behandeling met base van 12 onder verschillende kondities is hieronder in tabelvorm gegeven.

Base/oplosmiddel [†]	t (min.)	T	produkten (opbr.)
KOH/EtOH	3	20	<u>12-1</u> , <u>12-2</u> (65%)
KOH/EtOH invers	10	20	<u>12-1</u> , <u>12-2</u> (43%); <u>12-12</u> (15%)
KOH/ H_2O	90	100	<u>12-1</u> , <u>12-2</u> (57%)
KOH/t-BuOH	60	20	<u>12-1</u> , <u>12-2</u> (28%); <u>12-12</u> (33%)
F ₁ NaOMe/MeOH	30	20	<u>12-1</u> , <u>12-2</u> (45%)
NaOMe/THF	20	20	<u>12-12</u> (15%)
$\text{Et}_3\text{N}/\text{MeOH}$	300	68	geen reactie
$\text{Na}_2\text{CO}_3/\text{H}_2\text{O}$	960	100	<u>12-1</u> , <u>12-2</u> (40%)
$\text{K}_2\text{CO}_3/\text{H}_2\text{O}$ (4) MeOH (1)	75	80	<u>12-1</u> , <u>12-2</u> (32%)
t-BuOK/t-BuOH	30	20	<u>12-1</u> , <u>12-2</u> (46%)
TEBA/ $\text{H}_2\text{O}/\text{KOH}/\text{CCl}_4$	240	80	<u>12-10</u> (60%)
$i\text{Pr}_2\text{NLi}/\text{ether}$	10	20	produkten niet geïdentificeerd

[†] Koncentratie base 2-4N; mol base-mol 12 4-6

1-Broom-4-methyl-3-penteen-2-on 13. Behandeling volgens methode C leverde naast niet-geïdentificeerde bijprodukten een mengsel op van verbindingen 13-1 (\equiv 11-1) en 13-2 (\equiv 11-1) in een opbrengst van 31% .

trans-1-Chloor-4-fenyl-3-methyl-3-penteen-2-on 14 werd behandeld volgens de methodes A, C en F₁. Het met methode A (reaktieduur 1 week) verkregen primaire residu gaf bij preparatieve TLC (SiO₂/cyclohexaan-diisopropylether 1:1) het cyclische produkt 14-9, opbrengst 35% en uitgangsstof (19%). Bij methode C werd uit de waterlaag het zuur 14-2 geïsoleerd (16%) terwijl uit de organische laag via preparatieve TLC (SiO₂/cyclohexaan-diisopropylether 1:1) de verbinding 14-9 werd verkregen (30%). De hoogste opbrengsten werden verkregen bij een reaktietijd van 30 min. Na behandeling volgens methode F₁ (reaktietemperatuur 20^o, reaktieduur 90 min) werd het zuur 14-2 in 6% opbrengst geïsoleerd en na chromatografie (zie bij methode A en C) het produkt 14-9 (28%). De spektrale gegevens van de produkten zijn als volgt:

3-Fenyl-2-methyl-2-buteen-1-carbonzuur 14-2, IR (film): $\nu(\text{C=O})$ 1690, $\nu(\text{C=C})$ 1625 cm⁻¹. NMR (CDCl₃): δ 1.67 (kwart, CH₃, J 0.5 Hz), 1.99 (kwart, CH₃, J 0.5 Hz), 3.23 (s, CH₂), 6.96-7.43 (m, C₆H₅), 8.15 (s, COOH) ppm. MS(m/e): 190 (M⁺).
3-Fenyl-2-methyl-2-cyclopentenon 14-9, smpt 49-53^o. IR (KBr): $\nu(\text{C=O})$ 1680, $\nu(\text{C=C})$ 1610 cm⁻¹. NMR (CCl₄): δ 1.84 (t, -CH₃, J 0.4 Hz), 2.27-2.50 (m, CH₂), 2.70-2.97 (m, CH₂), 7.23-7.56 (m, C₆H₅) ppm. MS (m/e): 172 (M⁺).

cis-1-Chloor-4-fenyl-3-methyl-3-penteen-2-on 15 werd evenals 14 behandeld volgens de methoden A, C en F₁. Volgens procedure A werd na een reaktietijd van 1 week het produkt 15-9 (\equiv 14-9) geïsoleerd (78%) m.b.v. preparatieve TLC (SiO₂/cyclohexaan-diisopropylether 1:1). Methode C gaf 15-9 als hoofdprodukt (83%), maar tevens 14% aan 15-2 (\equiv 14-2). De reactie volgens methode F₁ (reaktietemperatuur 20^o, duur 150 min) resulteerde alleen in het cyclisatieprodukt 15-9 (80%).

trans-1-Broom-4-chloor-1-fenyl-3-penteen-2-on 16 werd volgens de methoden F₁-F₂ behandeld. De procedure F₁ gaf na kolomchromatografie (SiO₂/tolueen) de volgende produkten:

16-2 (Rf 0.57, 50%), 16-3 (Rf 0.50, 21%), 16-4 (Rf 0.41, 7%) en 16-11 (Rf 0.13, 9%). De methode F₂ leidde tot dezelfde produkten 16-2 (53%), 16-3 (3%), 16-4 (9%) en 16-11 (6%). De spektrale gegevens van deze verbindingen luiden als volgt:

3-Chloor-1-fenyl-2-buteen-1-carbonzure methylester 16-2,
IR (film): $\nu(\text{C=O})$ 1733, $\nu(\text{C=C})$ 1651 cm^{-1} . NMR (CCl_4):
 δ 2.02 (d, CH_3 , J 1.2 Hz), 3.61 (s, OCH_3), 4.31 (d van kwart, $=\text{CH}$, J₁ 10 Hz, J₂ 1.2 Hz), 6.10 (d, $\text{C}_6\text{H}_5\text{CHCO}$, J 10 Hz), 7.01-7.33 (m, C_6H_5) ppm.

3-Chloor-1-fenyl-1-buteen-1-carbonzure methylester 16-3,
IR (film): $\nu(\text{C=O})$ 1720, $\nu(\text{C=C})$ 1636 cm^{-1} . NMR (CCl_4):
 δ 1.56 (d, CH_3 , J 6 Hz), 3.68 (s, OCH_3), 4.20-4.58 (m, CHCl), 6.86 (d, $=\text{CH}$, J 11 Hz), 7.03-7.45 (m, C_6H_5) ppm.

1-Fenyl-1,3-butadien-1-carbonzure methylester 16-4,
IR (film): $\nu(\text{C=O})$ 1710, $\nu(\text{C=C})$ 1622 cm^{-1} . NMR (CCl_4):
 δ 3.67 (s, OCH_3), 5.32 (d van d met allylkoppeling, $=\text{CHH}$, J₁ 9.5 Hz, J₂ 2.0 Hz, J₃ 0.7 Hz), 5.58 (d van d met allylkoppeling, $=\text{CHH}$, J₁ 17 Hz, J₂ 2.0 Hz, J₃ 0.7 Hz), 6.13-6.59 (m, $\text{CH}=\text{CH}_2$), 7.35 (d, $\text{CH}=\text{CPh}$, J 8 Hz) ppm.

trans-4-Chloor-1-fenyl-1-hydroxy-3-penteen-2-on 16-11,
IR (KBr): $\nu(\text{OH})$ 3100-3520, $\nu(\text{C=O})$ 1682, $\nu(\text{C=C})$ 1609 cm^{-1} .
NMR (CDCl_3): δ 2.55 (d, CH_3 , J 1.2 Hz), 4.32-4.61 (OH), 5.04 (s, CHOH), 6.32 (kwart, $\text{CH}=\text{CH}$, J 1.2 Hz), 7.12-7.42 (m, C_6H_5) ppm.

cis-1-Broom-4-chloor-1-fenyl-3-penteen-2-on 17 leverde na behandeling volgens F₁, gevolgd door kolomchromatografie (SiO_2 /tolueen) de produkten 17-2 (\equiv 16-2, 23%), 17-3 (\equiv 16-3, 3%), 17-4 (\equiv 16-4, 6%) en 17-11 (Rf 0.13, 12%). Volgens methode F₂ werden na chromatografie verkregen: 17-2 (28%), 17-4 (11%) en 17-11 (6%).

cis-4-Chloor-1-fenyl-1-hydroxy-3-penteen-2-on 17-11,
IR (KBr): $\nu(\text{OH})$ 3100-3560, $\nu(\text{C=O})$ 1690, $\nu(\text{C=C})$ 1617 cm^{-1} .
NMR (CDCl_3): δ 2.16 (d, CH_3 , J 1.2 Hz), 4.21-4.50 (OH), 5.09 (s, CHOH), 6.21 (kwart, $=\text{CH}$, J 1.2 Hz), 7.10-7.40 (m, C_6H_5) ppm.

trans-1,4-Dibroom-1-fenyl-3-penteen-2-on 18 leverde bij behandeling met base volgens methode F₁ kwantitatief het produkt 18-4 (\equiv 16-4).

cis-1,4-Dibroom-1-fenyl-3-penteen-2-on 19 leverde bij behandeling volgens methode C het dieencarbonzuur 19-4 (\equiv 16-4) in een opbrengst van 25% (geïsoleerd m.b.v. kolomchromatografie over silicagel, met als eluens toluen).

3-Chloor-5,5-dimethyl-6-broom-2-cyclohexeen-1-on 22 gaf na behandeling volgens methode F₁ en kolomchromatografie (SiO₂/ether) de produkten 22-6 (Rf 0.37, 27%) en 22-7 (Rf 0.57, 21%).

2,3-Dimethoxy-5,5-dimethyl-2-cyclohexeen-1-on 22-6, IR (film): $\nu(\text{C=O})$ 1659, $\nu(\text{C=C})$ 1610 cm⁻¹. NMR (CCl₄): δ 1.04 [s, C(CH₃)₂], 2.10 (s, CH₂), 2.23 (s, CH₂), 3.54 (s, OCH₃), 3.92 (s, OCH₃) ppm. MS (m/e): 184 (M⁺).

2,6-Dimethoxy-5,5-dimethyl-2-cyclohexeen-1-on 22-7, IR (film): $\nu(\text{C=O})$ 1650, $\nu(\text{C=C})$ 1600 cm⁻¹. NMR (CCl₄): δ 1.00 [s, C(CH₃)₂], 2.02-2.41 (AB kwart, CH₂, J 17 Hz), 2.96 (s, CH₂OCH₃), 3.34 (s, OCH₃), 3.66 (s, OCH₃), 5.16 (s, =CH) ppm. MS (m/e): 184 (M⁺).

4-Broom-3-chloor-5,5-dimethyl-2-cyclohexeen-1-on 23 leverde bij behandeling volgens methode F₁ gevolgd door kolomchromatografie (SiO₂/ether) de produkten 23-6 (\equiv 22-6, 21%) en 23-7 (\equiv 22-7, 29%).

2,6-Dichloor-3-methoxy-5,5-dimethyl-2-cyclohexeen-1-on 24 en 2,4-Dichloor-3-methoxy-5,5-dimethyl-2-cyclohexeen-1-on 25 gaven beide bij behandeling volgens methode A (reactietijd 45 min) kwantitatief het 2-chloor-3-methoxy-5,6-dimethylfenol, IR (KBr): $\nu(\text{OH})$ 3200-3500 cm⁻¹. NMR (CDCl₃): δ 2.15 (s, -CH₃), 2.31 (s, CH₃), 3.92 (s, OCH₃), 5.74 (s, OH), 6.41 (s, =CH). Analyse: C 56.22, 55.71; H 5.76, 5.85; Cl 19.03, 19.42. Berekend voor: C₉H₁₁O₂Cl: C 57.9; H 5.9;

3.5 REFERENTIES

1. L.F. Fieser, J. Amer. Chem. Soc., 49, 861 (1927).
2. R.P. Linstead en H.N. Rydon, J. Chem. Soc., 1934, 1995.
3. L.P. Metcalfe en A.A. Schmitz, Anal. Chem., 33, 363 (1961).
4. R.P. Linstead, E.G. Noble en E.J. Boorman, J. Chem. Soc., 1933, 557.
5. a. E. Caspi en K.R. Varma, J. Org. Chem., 33, 28181 (1968).
 b. S. Hosaka en J. Tsaji, Tetrahedron, 27, 3821 (1971).
 c. Saddlerindex 156.
6. J.E. Shaw, D.C. Kunnerth en J.J. Sherry, Tetrahedron Lett., 1973, 689.
7. a. D.Y. Curtin en S. Leskowitz, J. Amer. Chem. Soc., 73, 2633 (1951).
 b. D.B. Sharp en E.L. Miller, J. Amer. Chem. Soc., 74, 5643 (1952).
8. C.L. Stevens en E. Farkas, J. Amer. Chem. Soc., 74, 5352 (1952).
9. R.B. Loftfield en L. Schaad, J. Amer. Chem. Soc., 76, 35 (1954).
10. R.B. Loftfield, J. Amer. Chem. Soc., 72, 632 (1950).
11. R.B. Loftfield, J. Amer. Chem. Soc., 73, 4707 (1951).
12. C.L. Stevens, W. Malik en R. Pratt, J. Amer. Chem. Soc., 72, 4758 (1950).
13. J.W.M. de Boer, C.W. Hilbers en E. de Boer, J. Magn. Res., in druk.
14. A.W. Fort, J. Amer. Chem. Soc., 84, 2625 (1962).
15. J.N. Marx, A.W. Carnrick en J.M. Cox, J. Org. Chem., 37, 2308 (1972).
16. L.D. Markley, J. Org. Chem., 38, 3417 (1973).
17. H. Meislich en S. Jasne, J. Org. Chem., 46, 2662 (1975).
18. H.E. Zimmerman en G.A. Epling, J. Amer. Chem. Soc., 94, 7806 (1972).

REAKTIES VAN VINYLOGE DIHALOGEENKETONEN MET BASISCHE REAGENTIA

4.1. INLEIDING

De reacties van vinyloge dihalogeenketonen met basische reagentia worden in dit hoofdstuk besproken. In het kader van dit onderzoek zijn vijf typen vinyloge dihalogeenketonen, te weten K, L, M, N en P (zie schema 4.1. op pag. 123), bestudeerd. Van elk der mogelijke basisstructuren (α', α' ; $\gamma\gamma$; $\alpha'\gamma$; $\alpha\gamma$ en $\alpha\alpha'$) is tenminste één vertegenwoordiger onderzocht, echter de variaties in de substituenten aan de koolstofatomen α, β en γ is veel beperkter dan bij de substraten van het type E (vinyloge monohalogeenketonen, hoofdstuk 3). In de navolgende paragrafen zullen de verkregen resultaten per substraattypen worden weergegeven en geïnterpreteerd in termen van wel of niet optreden van een vinyloge Favorskii-omlegging. De gemodificeerde mechanismen als vermeld in schema's 3.24 en 3.25 in hoofdstuk 3 zullen hierbij worden gebruikt. Evenals in hoofdstuk 3 zal een produkt worden aangeduid met het nummer van het substraat waaruit het is ontstaan, waaraan is toegevoegd het nummer van het type waartoe het produkt behoort. In dit hoofdstuk zullen de produkttypen 1, 4, 5 en 8 uit schema 3.3 ter sprake komen, alsmede de niet eerder genoemde produkttypen 13, 14, 15 en 16 (zie schema's

4.2. RESULTATEN EN DISKUSSIE

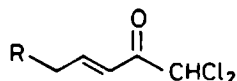
4.2.1 $\alpha'\alpha'$ -dihalogeenverbindingen (type K)

De substraten 26 en 27 vertonen verwantschap met 2 en 4, genoemd in § 3.2.1. Het enige verschil is dat zich op

het α' -koolstofatoom een extra chlooratoom bevindt. Hoewel 2 en 4 met Et_3N in MeOH een vinyloge omlegging te zien gaven, bleken 26 en 27 onder deze milde kondities langzaam te polymeriseren. Met KOH in MeOH daarentegen werden in hoge opbrengst de produkten 26-13 resp. 27-13 verkregen, deels als zuur, deels als ester (schema 4.2).

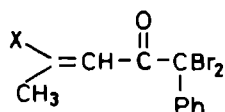
4.1

α,α' -Dihalogeenvverbindingen (type K)



26 R = CH_3

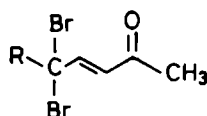
27 R = C_2H_5



28 X = Cl

29 X = Br

α,β -Dihalogeenvverbindingen (type L)

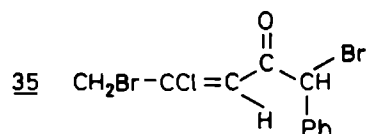
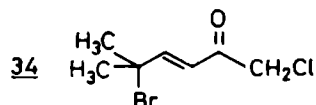
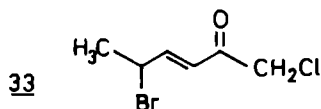


30 R = CH_3

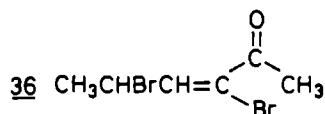
31 R = CH_3CH_2

32 R = $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$

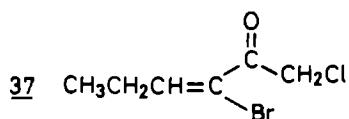
α,α' -Dihalogeenvverbindingen (type M)



α,β -Dihalogeenvverbindingen (type N)



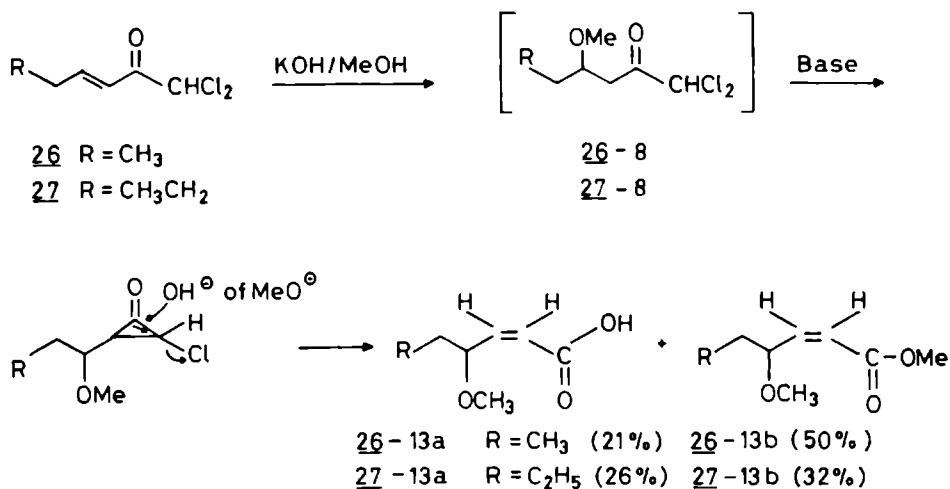
α,α' -Dihalogeenvverbindingen (type P)



De structuur van 26-13a bleek duidelijk uit de NMR-gegevens: δ 0.99 (t, CH_3 , J 7 Hz), 1.62 (m, CH_2), 3.22 (s, OCH_3), 4.83 (kwart, $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}$, J 7 Hz), 6.00 (d, $\text{COCH}=\text{CH}$, J 12 Hz), 6.23 (d van d, $\text{CHCH}=\text{CH}$, J_1 12 Hz, J_2 7 Hz), 9.18 (COOH) ppm. De juistheid van deze toekenning bleek uit de volgende ontkoppelingsexperimenten. Bij instralen op δ 4.83 ppm bleek het multiplet bij δ 1.62 in een kwartet (J 7 Hz) en het doublet van doubletten bij δ 6.23 in een doublet (J 12 Hz) te veranderen, terwijl instralen op δ 6.23 ppm het kwartet bij δ 4.83 in een triplet (J 7 Hz) deed veranderen. Die koppelingskonstante van 12 Hz voor de vinylprotonen wijst op de *cis*-konfiguratie¹. *trans*- α,β -Onverzadigde alifatische zuren hebben veelal een koppelingskonstante van 17 Hz voor de vinylprotonen. Het spektrum van 27-13a kon op analoge wijze worden geïnterpreteerd; ook hier werd de *cis*-verbinding geïsoleerd.

De vorming van deze produkten 26-13 en 27-13 is tevens weergegeven in schema 4.2.

4.2



In eerste instantie vindt er een Michael-additie plaats tot de produkten 26-8 resp. 27-8, waarna deze een Favorskii-omlegging ondergaan. Het intermediair veronderstelde

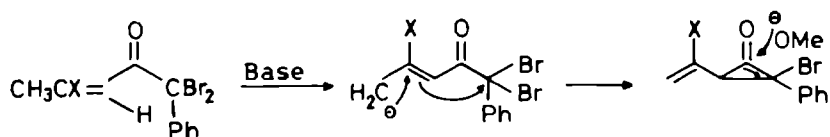
chloorcyclopropanon kan zowel onder invloed van een OH^- - als een CH_3O^- -ion openen, waarmee is verklaard dat het produkt deels als zuur, deels als ester werd geïsoleerd. De Favorskii-omlegging aan dihalogeenketonen (α,α en α,α') verloopt onder bepaalde omstandigheden stereospecifiek tot *cis*- α,β -onverzadigde esters^{2,3}. In het onderhavige geval werden ook de *cis*-produkten verkregen. Aangenomen mag worden dat de intermediairen 26-8 en 27-8 zich stereospecifiek omleggen.

De substraten 28 en 29 geven wel een vinyloge Favorskii-omlegging te zien. Er zij op gewezen, dat het β -chlooratoom in 28 en het β -broomatoom in 29 op een voor de vinyloge Favorskii-omlegging niet funktionele plaats zitten. Bij behandeling met NaOMe/MeOH volgens methode F_1 (§ 3.4), werd het produkt 28-4 in 49% opbrengst geïsoleerd. Het substraat 29 gaf onder deze omstandigheden acht produkten, nl. de *cis*- en *trans*-dieencarbonzure methylester 29-4 (5%), de *cis*- en *trans*-methoxydieencarbonzure methylester 29-14 (46%), de *cis*- en *trans*-enyncarbonzure methylester 29-15 (29%) en nog twee bijprodukten, vermoedelijk *cis*- en *trans*- $\text{CH}_3\text{-CBr=CH-C(=O)C(=O)Ph}$ (8%). Met verdunde base (methode F_2) werd 29-14 slechts in een opbrengst van 14% verkregen, terwijl de opbrengsten aan 29-4 en 29-15 gelijk bleven en de opbrengst aan penteendionen toenam tot 24%. De structuren van de verbindingen 28-4, 29-4, 29-14 en 29-15 bleken uit de karakteristieke spektrale patronen (zie experimentele deel). De gegevens voor de twee bijprodukten zijn minder eenduidig, doch wijzen op de voorgestelde 3-penteen-1,2-dionstructuur.

De vorming van de produkten, verkregen bij de reacties met de substraten 28 en 29 is weergegeven in schema 4.3 op pag. 126. Volgens het gemodificeerde Loftfield-mechanisme (hoofdstuk 3, schema 3.24) ontstaat eerst een broom-cyclopropanon, dat door reactie met de nucleofiele base kan openen onder gelijktijdige uitstoting van het broomatoom, of eerst een allylanion kan geven dat in een volgende stap

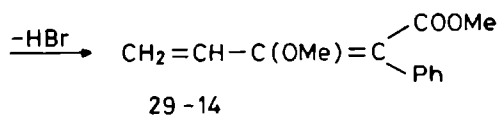
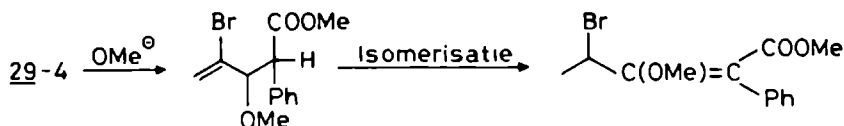
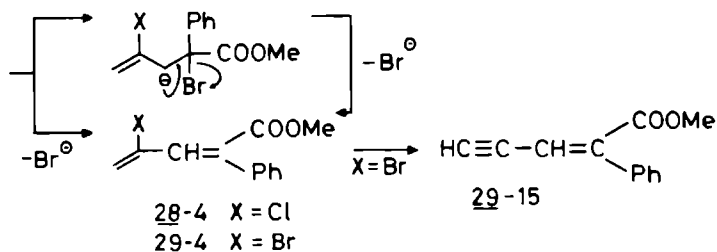
een bromide-ion afsplitst.

4.3



28 X = Cl

29 X = Br



Volgens dit patroon kunnen de substraten 28 en 29 reageren tot 28-4 resp. 29-4. Het Br-atoom in 29-4 is reaktiever dan het Cl-atoom in 28-4. Onder basische condities vindt er dehydrobromering plaats tot de enynester 29-15. De vorming van 29-14 valt te verklaren door aan te nemen dat 29-4 een Michael-additie ondergaat, waarna door base gekatalyseerde isomerisatie een α,β -onverzadigde ester ontstaat. Door dehydrobromering kan uit deze ester produkt 29-14 gevormd worden. Deze aanname is in overeenstemming met de waarneming dat bij gebruik van verdundere base de opbrengst aan 29-14 lager is.

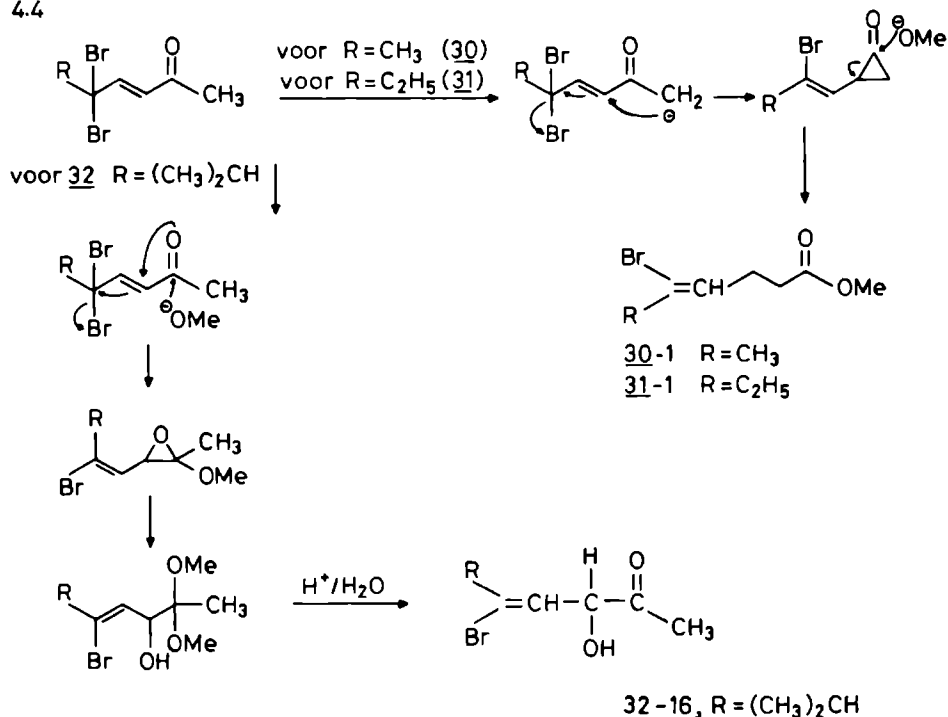
4.2.2 $\gamma\gamma$ -dihalogeenverbindingen (type L)[†]

Het drietal substraten van dit type bleek met $\text{Et}_3\text{N}/\text{MeOH}$ nauwelijks of niet te reageren. Echter o.i.v. $t\text{-BuOK}$ in MeOH werd wel een reactie waargenomen. De substraten 30 en 31 gaven in opbrengsten van 80 resp. 20% de produkten 30-1 en 31-1. Opmerkelijk is, dat het substraat 31 zoveel meer polymerisatie vertoonde dan 30. De structuren van 30-1 en 31-1 konden zonder moeite worden afgeleid uit hun spektrale gegevens. Het substraat 32 gaf met base een geheel andere reactie te zien. In een opbrengst van 85% werd het hydroxyketon 32-16 geïsoleerd. De structuur van dit produkt volgde uit IR- en NMR-gegevens: IR (film): $\nu(\text{OH})$ 3460, $\nu(\text{C=O})$ 1720 cm^{-1} . NMR (CCl_4): δ 1.16 (d, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, J 7 Hz), 2.17 (s, CH_3CO), 2.60 [sept, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, J 7 Hz], 3.83 (s, breed, OH), 4.90 (d, CHOH , J 11 Hz), 5.55 (d, $=\text{CH}$, J 11 Hz) ppm.

De vorming van 30-1 en 31-1 is zeer goed te verklaren door een vinyloge Favorskii-omlegging volgens schema 3.24 aan te nemen. Het tweede broomatoom neemt niet aan de reactie deel. Het is opmerkelijk dat de korresponderende monobroomverbindingen 9 en 10 geen omlegging vertonen onder overeenkomstige kondities, doch slechts polymeriseren. Belangrijke informatie m.b.t. de vorming van 32-16 werd verkregen uit de NMR- en IR-spektra die in verschillende stadia van de reactie werden opgenomen. Het NMR spektrum van het residu vóór kolomchromatografie vertoonde naast de karakteristieken van 32-16 twee methoxysignalen (δ 3.16 en 3.22 ppm), terwijl in het IR de C=O -absorptie afwezig was. Op grond van deze gegevens is het aannemelijk dat zich eerst een hydroxyketaal vormt op een wijze die wel vaker bij een Favorskii-omlegging wordt waargenomen

[†] Dit gedeelte van het onderzoek werd uitgevoerd door
Dr. G.H.L. Nefkens

4.4



Hydrolyse van dit ketaal door de omstandigheden van het opwerken van het reactiemengsel geeft dan het hydroxyketon 32-16.

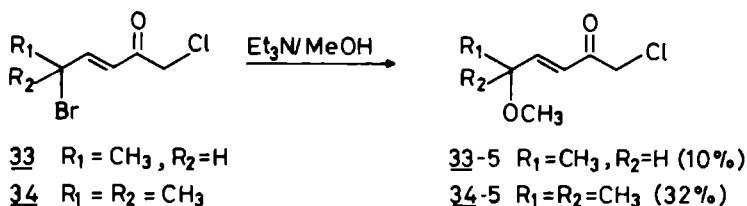
De drie substraten 30, 31 en 32 verschillen slechts in de substituent aan het γ -koolstofatoom ($R=Me, Et, iPr$). De invloed die deze substituent op de produktvorming heeft, is zeer groot te noemen.

4.2.3 α',γ -dihalogeenverbindingen (type M)

De substraten 33 en 34 geven bij reactie met $\text{Et}_3\text{N}/\text{MeOH}$ naast polymerisatie, uitsluitend de γ -methoxyprodukten 33-5 en 34-5. De structuur van deze verbindingen kon eenduidig worden vastgesteld aan de hand van de spektrale gegevens.

De spektra van de produkten vertonen een grote overeenkomst met die van de uitgangsstoffen. De geometrie rond C=C veranderde niet. Deze substraten vertonen dus geen skelet-omlegging.

4.5

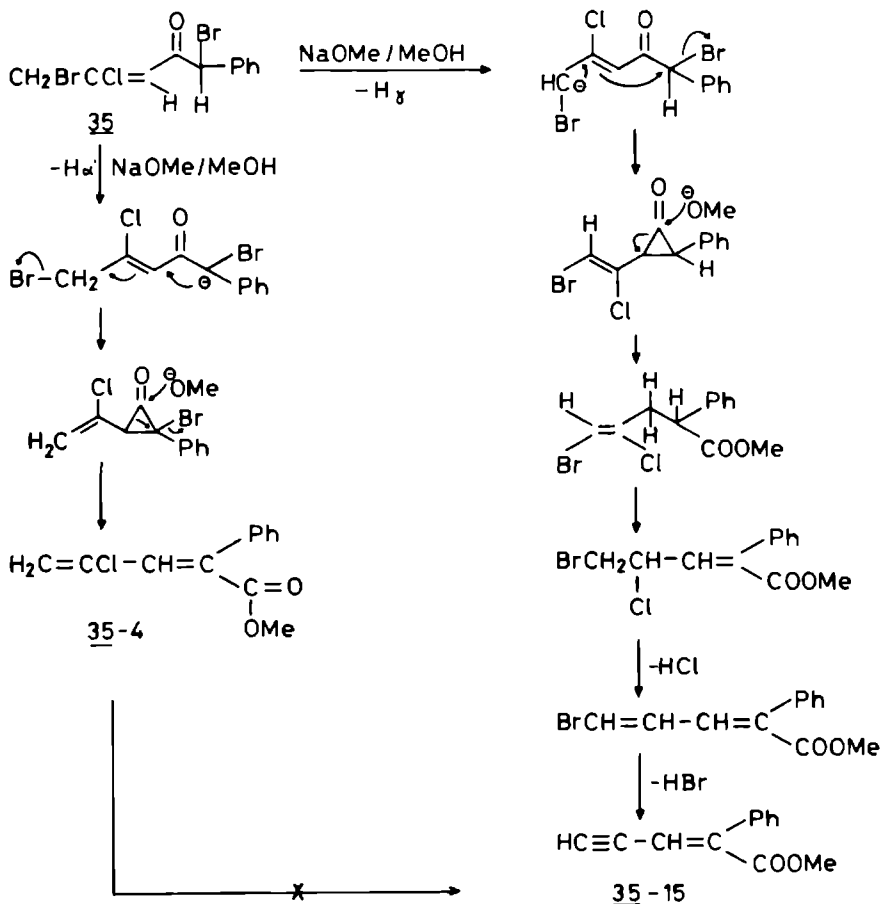


De vorming van de produkten 33-5 en 34-5 verloopt vermoedelijk via een eenvoudige substitutie van het zich op een allylpositie bevindende halogeenatoom. Opgemerkt dient te worden, dat een dergelijke substitutie van een γ -broomatoom niet werd waargenomen voor de monohalogeenvetenen van de klasse II (§ 3.2.2). Het substraat 35, waarin zich een fenylsubstituent aan het α' -koolstofatoom bevindt, geeft een geheel ander beeld te zien bij de reactie met base. Behandeling met NaOMe/MeOH resulteerde in de produkten 35-4 (\equiv 28-4) en 35-15 (\equiv 29-15) in opbrengsten van 55 resp. 17%.

Een verklaring voor de vorming van de produkten 35-4 en 35-15 is gegeven in schema 4.6 op pag. 130. In het vinyllogesubstraat 35 kan de reactie beginnen met een protonabstraktie van het α' - of van het γ -koolstofatoom. Het produkt 35-4 kan op de aangegeven wijze worden gevormd via een initiële α' -deprotonering. De verbinding 35-4 gaat onder de gegeven omstandigheden niet over in de enynester 35-15; derhalve wordt voor de vorming van 35-15 de route via γ -deprotonering voorgesteld. Een dehydrobromering moet dan als laatste stap plaatsvinden om de drievoudige binding tot stand te brengen (vgl. schema 4.3, vorming van produkt 29-15). Uit de hierboven beschreven resultaten blijkt, dat de fenylgroep op het α' -koolstofatoom kennelijk

van belang is voor het optreden van de vinyloge Favorskii-omlegging. Dit werd ook geconstateerd bij de monohalogeenvormingen van klasse V, zie hoofdstuk 3 § 3.2.5.

4.6



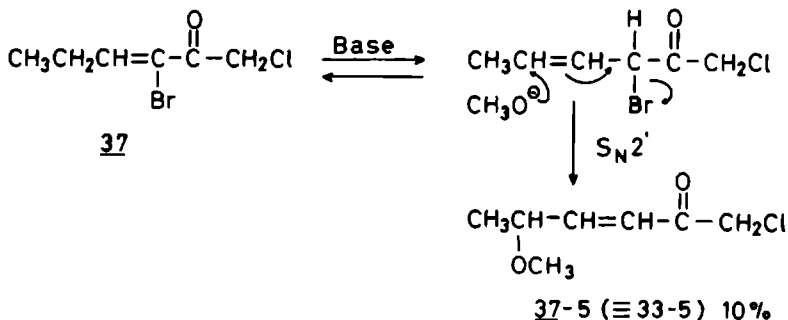
4.2.4 α,γ -dihalogeenvormingen (type N)

Het enige substraat van dit type dat werd onderzocht, nl. verbinding 36 (schema 4.1), gaf bij behandeling met base onder verschillende omstandigheden polymerisatie te zien of gaf aanleiding tot zeer complexe reaktiemengsels waaruit geen identificeerbare verbindingen konden worden geïsoleerd.

4.2.5 α, α' -dihalogeenverbindingen (type P)

Van dit type substraat werd slechts één vertegenwoordiger bereid. Bij behandeling met $\text{Et}_3\text{N}/\text{MeOH}$ werd in lage opbrengst het produkt 37-5 geïsoleerd. Onder andere omstandigheden werd alleen polymerisatie waargenomen. Deze verbinding 37-5 is identiek aan 33-5. De vorming van dit produkt kan als volgt worden verklaard (schema 4.7).

4.7



Onder invloed van base kan 37 isomeriseren naar de overeenkomstige β, γ -onverzadigde verbinding, welke vervolgens via een $\text{S}_{\text{N}}2'$ -reactie kan worden omgezet in 37-5.

4.2.6 slotopmerkingen

Uit de resultaten, beschreven in de §§ 4.2.1 t/m 4.2.5 blijkt, dat er maar enkele vinyloge dihalogeenketonen een Favorskii-omlegging vertonen. Met name de substraten die een fenylgroep dragen aan het α' -C-atoom leggen zonder uitzondering goed om. Ook de vinyloge monohalogeenketonen (zie § 3.2.5) met een α' -fenylgroep bleken uitzonderlijk goed om te leggen. Een verklaring moet gezocht worden in de stabiliserende invloed van deze fenylgroep op de positieve lading die zich op het α' -C ontwikkelt wanneer het broom hiervandaan vertrekt. Van de overige substraten geven alleen 30 en 31 een vinyloge Favorskii-omlegging te zien.

Ook bij dit type substraten blijkt weer overduidelijk dat de skeletomlegging sterk afhankelijk is van de aard van het substraat, immers wanneer zich aan het γ -koolstofatoom een Me- resp. Et-groep bevindt, heeft er een vinyloge Favorskii-omlegging plaats, echter wanneer deze substituent een iPr-groep is, heeft een nevenreactie reeds de overhand.

Hoewel slechts een beperkt aantal substraten is onderzocht, mag worden gekonkludeerd dat een Favorskii-omlegging van vinyloge dihalogeenketonen mogelijk is, maar dat het werkelijk optreden ervan sterk afhangt van de aard van het beschouwde substraat. Een soortgelijke konklusie vloeit voort uit de in hoofdstuk 3 beschreven omleggingsreacties van vinyloge monohalogeenketonen. Gezien deze gevolgtrekkingen kan gesteld worden, dat de vinyloge Favorskii-omlegging niet als een algemeen toepasbare synthetische methode aangemerkt kan worden. Dit neemt niet weg, dat voor de bereiding van bepaalde verbindingen deze omleggingsreactie goed bruikbaar is. Enkele voorbeelden hiervan zijn de vorming van de dieencarbonzure ester 18-4 (100%, § 3.25) en de omlegging van 30 en 31 tot δ -broom- γ , δ -onverzadigde carbonesters (schema 4.4). Naast de omleggingsreacties zijn er van de vinyloge mono- en dihalogeenketonen enkele andere synthetisch wellicht goed toepasbare reacties gevonden, bijv. de vorming van cyclopentenonen uit 14 en 15 (schema 3.12) en de stereospecifieke reactie van 26 en 27 tot γ -methoxy-*cis*- α , β -onverzadigde carbonzuren (schema 4.2).

4.3 EXPERIMENTEEL GEDEELTE

De opmerkingen gemaakt in § 2.7 gelden ook voor de experimenten die hier worden behandeld. De algemene omleggingsmethoden A ($\text{Et}_3\text{N}/\text{MeOH}$), C (KOH/EtOH), F_1 (MeONa/MeOH , 12 equiv. 0.8N) en F_2 (MeONa/MeOH , 3 equiv. 0.4N) zijn gelijk aan die welke werden beschreven in § 3.4.1.

Behandeling van 1,1-dichloor-3-hexeen-2-on 26 volgens

methode C, met methanol i.p.v. ethanol als oplosmiddel, leverde, na aanzuren van de basische waterlaag tot pH 1-2 en extractie met ether, het cis-3-methoxy-1-penteen-1-carbonzuur 26-13a, terwijl uit de organische fraktie na afdampen van het oplosmiddel en chromatografie ($\text{SiO}_2/\text{CH}_2\text{Cl}_2$) de methylester van dit zuur, 26-13b, geïsoleerd kon worden. De opbrengsten bedroegen 20 resp. 51%. De spektrale gegevens van 26-13a zijn als volgt: IR (film): $\nu(\text{OH})$ 3200-2500, $\nu(\text{C=O})$ 1700, $\nu(\text{C=C})$ 1630 cm^{-1} . NMR (CDCl_3): δ 0.99 (t, CH_3CH_2 , J 7 Hz), 1.62 (m, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}$), 3.32 (s, OCH_3), 4.83 (kwart, $\text{CH}_2\text{CHCH=}$, J 7 Hz), 6.00 (d, $=\text{CHCO}$, J 12 Hz), 6.23 (d van d, CHCH=CH , J_1 12 Hz, J_2 7 Hz), 9.18 (s, OH) ppm. De koppelingskonstante van 12 Hz wijst op de *cis*-structuur. De *trans*-verbinding heeft volgens de literatuur een J van 16 à 17 Hz^1 .

1,1-Dichloor-3-hepteen-2-on 27 werd in reactie gebracht volgens methode C (methanol i.p.v. ethanol als oplosmiddel). Uit de basische waterlaag werd na aanzuren tot pH 1-2 en extractie met ether het cis-3-methoxy-1-hexeen-1-carbonzuur 27-13a geïsoleerd in een opbrengst van 26%. Uit de organische fraktie werd na afdampen van het oplosmiddel en chromatografie ($\text{SiO}_2/\text{CH}_2\text{Cl}_2$) de methylester van dit zuur, 27-13b, geïsoleerd (32%). De spektrale gegevens van 26-13a zijn als volgt: IR (film): $\nu(\text{OH})$ 3200-2500, $\nu(\text{C=O})$ 1690, $\nu(\text{C=C})$ 1630 cm^{-1} . NMR (CDCl_3): δ 1.00 (t, CH_3 , J 7 Hz), 3.36 (s, OCH_3), 4.96 (kwart, $\text{CH}_2\text{CHCH=}$, J 7 Hz), 6.05 (d, $=\text{CHCO}$, J 12 Hz), 6.21 (d van d, CHCH=CH , J_1 12 Hz, J_2 7 Hz), 9.40 (s, OH). De koppelingskonstante van 12 Hz wijst op de *cis*-structuur. De *trans*-verbinding heeft volgens de literatuur een J van 16 à 17 Hz^1 .

Het substraat 1,1-dibroom-4-chloor-1-fenyl-3-penteen-2-on 28 werd behandeld volgens methode F_1 . Na chromatografie over silicagel (tolueen) werd 3-chloor-1-fenyl-1,3-butadien-1-carbonzure methylester 28-4 verkregen in 50% opbrengst,

ν (C=C) 2092, ν (C=C) 1720, ν (C=C) 1590 cm^{-1} . NMR (CCl_4): δ 3.25 (d, $-\text{C}-\underline{\text{CH}}$, J 2.7 Hz), 3.77 (s, OCH_3), 6.03 (d, $=\underline{\text{CH}}$, J 2.7 Hz), 7.14-7.41 (m, C_6H_5) ppm. Beide isomeren van 1-fenyl-2-methoxy-1,3-butadien-1-carbonzure methylester 29-14, Rf 0.34, opbrengst volgens F_1 : 29%, volgens F_2 : 8%. IR (film): ν (C=O) 1708, ν (C=C en Ph) 1618, 1595, 1562, 1490 cm^{-1} . NMR (CCl_4): δ 3.26 (s, OCH_3), 3.61 (s, COOCH_3), 5.37 (d van d, $\text{CH}_\text{C}=\underline{\text{CH}}_\text{a}\text{H}_\text{b}$, J_ac 10.6 Hz, J_ab 2.2 Hz), 5.74 (d van d, $\text{CH}_\text{C}=\underline{\text{CH}}_\text{a}\text{H}_\text{b}$, J_bc 17.2 Hz, J_ab 2.2 Hz), 6.48-7.18 (m, $=\underline{\text{CH}}_\text{C}$, J_ac 10.6 Hz, J_cb 17.2 Hz), 7.00-7.46 (m, C_6H_5) ppm en Rf 0.22, opbrengst volgens F_1 : 17%, volgens F_2 : 6%. IR (film): ν (C=O) 1717, ν (C=C, Ph) 1635, 1595, 1576, 1490 cm^{-1} . NMR (CCl_4): δ 3.67 (s, OCH_3), 3.74 (s, COOCH_3), 5.26 (d van d, $\text{CH}_\text{C}=\underline{\text{CH}}_\text{a}\text{H}_\text{b}$, J_ac 10.4 Hz, J_ab 2.5 Hz), 5.66 (d van d, $\text{CH}_\text{C}=\underline{\text{CH}}_\text{a}\text{H}_\text{b}$, J_bc 17.2 Hz, J_ba 2.5 Hz), 5.93-6.28 (m, $=\underline{\text{CH}}_\text{C}$, J_ca 10.4 Hz, J_cb 17.2 Hz), 6.95-7.59 (m, C_6H_5) ppm.

5,5-Dibroom-3-hexeen-2-on 30, opgelost in methanol werd bij -40° behandeld met 1 equiv. t-BuOK. Na 30 min roeren werd bij 20° met citroenzuur geneutraliseerd, met water verdund en vervolgens geëxtraheerd met ether. De organische extrakten werden na drogen op MgSO_4 ingedampt en het residu gechromatografeerd over silicagel met dichloormethaan als eluens. Verkregen werd 4-broom-3-penteen-1-carbonzure methylester 30-1 in een opbrengst van 80%. IR (film): ν (C=O) 1730 cm^{-1} . NMR (CCl_4): δ 2.28-2.34 [m, $\text{CH}_3-\text{C}(\text{Br})=\underline{\text{CH}}-\underline{\text{CH}}_2-\underline{\text{CH}}_2$], 3.64 (s, OCH_3), 5.62 (t, $=\underline{\text{CHCH}}_2$, J 8 Hz).

5,5-Dibroom-3-hepteen-2-on 31 werd als beschreven voor 30 behandeld met t-BuOK in methanol. Verkregen werd 4-broom-3-hexeen-carbonzure methylester 31-1 in een opbrengst van 20%. IR (film): ν (C=O) 1730 cm^{-1} . NMR (CCl_4): δ 1.12 (t, CH_3CH_2 , J 7 Hz), 2.2-2.6 (m, $\text{CH}_2\text{Br}=\underline{\text{CHCH}}_2\text{CH}_2$), 3.61 (s, OCH_3), 5.68 (t, $=\underline{\text{CH}}$, J 7 Hz).

Verbinding 32, 5,5-dibroom-6-methyl-3-hepteen-2-on werd op-

gelost in methanol en vervolgens bij -80° gevoegd bij een oplossing van 600 mg (5 mmol) K-tert.butylaat in methanol (20 ml). Na 1 uur bij -80° en 2 uur bij -25° werd aan het neutraal reagerend reaktiemengsel water en ether toegevoegd. Het etherextract werd na drogen op MgSO_4 ingedampt. Volgens de spektra: IR(film): $\nu(\text{OH})$ 3420; NMR (CCl_4): δ 1.06, 1.18 [$(\text{CH}_3)_2\text{CH}$ en $\text{C}(\text{OCH}_3)_2\text{CH}_3$], 2.58 [sept, $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$, J 7 Hz], 3.16, 3.22 [$\text{C}(\text{OCH}_3)_2$], 4.42 (d, CHOH , J 12 Hz), 5.66 (d, $=\text{CH}$, J 12 Hz) ppm bevatte de aldus verkregen gele olie vnl. het ketaal 5-broom-3-hydroxy-2,2-dimethoxy-6-methyl-4-hepteen. Chromatografie van deze olie over silicagel met dichloormethaan als eluens gaf aanleiding tot het gede-ketaliseerde produkt 32-16, 5-broom-3-hydroxy-6-methyl-4-hexeen-2-on in een opbrengst van 85%. IR (film): $\nu(\text{OH})$ 3460, $\nu(\text{C}=\text{O})$ 1720 cm^{-1} . NMR (CCl_4): δ 1.16 [d, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, J 7 Hz], 2.17 (s, COCH_3), 2.60 [sept, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, J 7 Hz], 3.83 (s, breed, OH), 4.90 (d, CHOH , J 11 Hz), 5.55 (d, $=\text{CH}$, J 11 Hz) ppm.

5-Broom-1-chloor-3-hexeen-2-on 33 gaf volgens methode A (reaktieduur 40') in een opbrengst van 10% 1-chloor-5-methoxy-3-hexeen-2-on 33-5. NMR (CCl_4): δ 1.23 (d, CH_3 , J 6 Hz), 3.28 (s, OCH_3), 3.89 [kwint, $\text{CH}_3\text{CH}(\text{OCH}_3)$, J 6 Hz], 4.04 (s, $-\text{CH}_2\text{Cl}$), 6.41 (d, $=\text{CHCO}$, J 15 Hz), 6.78 (d van d, $\text{CHCH}=\text{CHCO}$, J_1 15 Hz, J_2 6 Hz) ppm. De J van 15 Hz wijst op de *trans*-geometrie. De rest van het reaktiemengsel bestond uit gepolymeriseerde uitgangsstof.

5-Broom-1-chloor-5-methyl-3-hexeen-2-on 34 gaf bij behandeling volgens methode A (reaktieduur 30 min) 1-chloor-5-methoxy-5-methyl-3-hexeen-2-on 34-5 (32%). NMR (CCl_4): δ 1.41 [s, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$], 3.32 (s, OCH_3), 4.36 (s, CH_2Cl), 6.64, 7.14 (d, $\text{CH}=\text{CH}$, J 16 Hz) ppm. De koppelingskonstante van 16 Hz wijst op de *trans*-konfiguratie.

1,5-Dibroom-4-chloor-1-fenyl-3-penteen-2-on 35 werd behandeld

Rf 0.56. IR (film): $\nu(\text{C=O})$ 1726, $\nu(\text{C=C})$ 1603 cm^{-1} . NMR (CCl_4): δ 3.70 (s, OCH_3), 5.40 (d, $=\text{CH}_a\text{H}_b$, J_{ab} 1.2 Hz), 5.48 (d van d, $=\text{CH}_c-\text{C}=\text{CH}_a\text{H}_b$, J_{ba} 1.2 Hz, J_{bc} 1.0 Hz), 6.38 (d, $=\text{CH}_c$, J_{bc} 1.0 Hz), 7.03-7.42 (m, $-\text{C}_6\text{H}_5$) ppm. De methode F_2 leverde een opbrengst van 45%.

Behandeling van 1,1,4-tribroom-1-fenyl-3-penteen-2-on 29 volgens methode F_1 geeft bij kolomchromatografie (SiO_2 /tolueen) acht produkten welke, indien nodig, nog verder gezuiverd konden worden met preparatieve TLC (SiO_2 /tolueen). De methode F_2 gaf dezelfde produkten. In volgorde van elutie zijn dit:

De beide isomeren van vermoedelijk 4-broom-1-fenyl-3-penteen-1,2-dion, Rf 0.89, opbrengst volgens F_1 : 4%, volgens F_2 : 11%. IR (film): $\nu(\text{C=O})$ 1698, $\nu(\text{C=C, Ph})$ breed, 1510-1620 cm^{-1} . NMR (CCl_4): δ 2.49 (s, CH_3), 6.15 (s, $=\text{CH}$), 7.18-7.53 (m, $-\text{C}_6\text{H}_5$) ppm en Rf 0.83, opbrengst volgens F_1 : 4%, volgens F_2 : 13%. IR (film): $\nu(\text{C=O})$ 1708, $\nu(\text{C=C, Ph})$ breed, 1505-1650 cm^{-1} . NMR (CCl_4): δ 2.49 (s, CH_3), 5.99 (s, $=\text{CH}$), 7.17-7.53 (m, $-\text{C}_6\text{H}_5$) ppm; De beide isomeren van 3-broom-1-fenylbutadieencarbonzure methylester 29-4, Rf 0.67, opbrengst volgens F_1 : 3%, volgens F_2 : 6%. IR (film): $\nu(\text{C=O})$ 1724, $\nu(\text{C=C, Ph})$ 1589, 1490 cm^{-1} . NMR (CCl_4): δ 3.79 (s, OCH_3), 6.42 (d, $=\text{CH}_a\text{H}_b$, J 1.5 Hz), 6.99 (d, $=\text{CH}_a\text{H}_b$, J 1.5 Hz), 7.11-7.53 (m, C_6H_5 en $=\text{CH}$) ppm en Rf 0.60, opbrengst volgens F_1 : 2%, volgens F_2 : 4%. IR (film): $\nu(\text{C=O})$ 1724, $\nu(\text{C=C, Ph})$ 1589, 1490 cm^{-1} . NMR (CCl_4): δ 3.78 (s, OCH_3), 5.64 (d, $=\text{CH}_a\text{H}_b$, J_{ab} 1.8 Hz), 5.90 (d van d, $=\text{CH}_c-\text{C}=\text{CH}_a\text{H}_b$, J_{ba} 1.8 Hz, J_{bc} 1.2 Hz), 6.41 (d, $=\text{CH}_c$, J_{cb} 1.2 Hz), 7.16-7.43 (m, C_6H_5) ppm. De beide isomeren van 1-fenyl-butenyncarbonzure methylester 29-15, Rf 0.48, opbrengst volgens F_1 : 1%, volgens F_2 : 5%. IR (film): $\nu(\text{C}\equiv\text{C-H})$ 3275, $\nu(\text{C}\equiv\text{C})$ 2090, $\nu(\text{C=O})$ 1713, $\nu(\text{C=C, Ph})$ 1589 cm^{-1} . NMR (CCl_4): δ 3.13 (d, $\text{C}\equiv\text{C-H}$, J 2.7 Hz), 3.72 (s, OCH_3), 6.75 (d, $=\text{CH}$, J 2.7 Hz), 7.10-7.43 (m, C_6H_5) ppm en Rf 0.43, opbrengst volgens F_1 : 27%, volgens F_2 : 28%. IR (film): $\nu(\text{C}\equiv\text{C-H})$ 3280,

volgens methode F₁. Chromatografie over silicagel met toluëen als eluens gaf drie produkten, nl. een mengsel van beide isomeren van 3-chloor-1-fenyl-1,3-butadiëen-1-carbonzure methylester 35-4 (\equiv 28-4), opbrengst 55% en 2-fenyl-butenyncarbonzuur 35-15 (\equiv 29-15), opbrengst 17%.

3-Broom-1-chloor-3-hexeen-2-on 37 geeft bij behandeling volgens methode A (reaktieduur 30 min) 1-chloor-5-methoxy-3-hexeen-2-on 37-5 (\equiv 33-5) in een opbrengst van 10%.

4.4 REFERENTIES

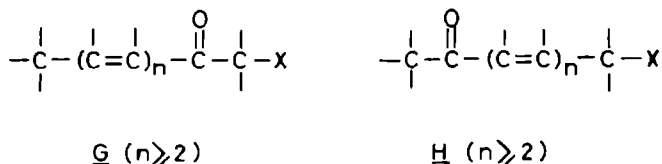
1. C. Rappe , Acta Chem. Scand., 17, 2766 (1963).
2. J. Kennedy, N.J. McCorkindale, R.A. Raphael, W.T. Scott en B. Zwanenburg, Proc. Chem. Soc., 1964, 148.
3. A.A. Akhrem, T.K. Ustynyuk en Y.A. Titov, Russ. Chem. Rev., 39, 732 (1970).

DE TELE-FAVORSKII-OMLEGGING

5.1 INLEIDING

In hoofdstuk 1, § 1.2 werd aangegeven dat met substraten van het type G en H (schema 5.1) onder invloed van basische reagentia in principe ook een skeletomlegging analoog aan de vinyloge Favorskii-omlegging zou kunnen optreden. Deze omlegging kan als een *tele-Favorskii-omlegging* betiteld worden.

5.1



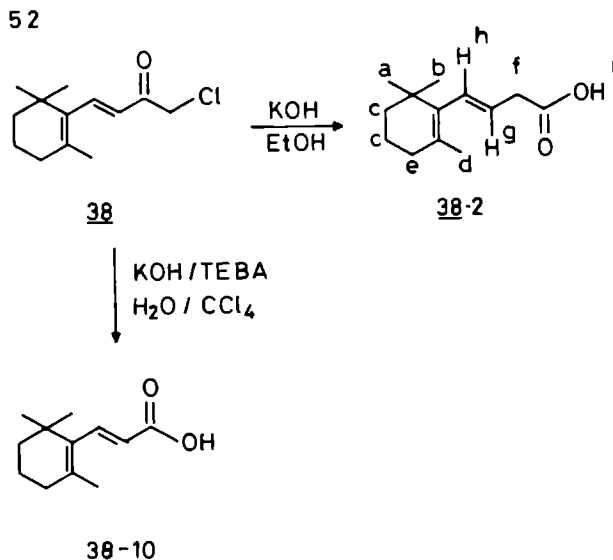
Van het type G werden twee vertegenwoordigers,38 en 39, gesynthetiseerd (zie hoofdstuk 2, schema's 2.2 en 2.17). Substraten van het type H werden niet bereid en blijven derhalve in het kader van dit onderzoek buiten beschouwing.

5.2 RESULTATEN EN DISKUSSIE

Het uit β -jonon bereide substraat 38 gaf met KOH in ethanol (reaktiekonditie C uit tabel 3.23) in 28% opbrengst het produkt 38-2 (schema 5.2 op pag. 139). Het substraat werd ook onder diverse andere basische omstandigheden onderzocht, zoals $\text{Et}_3\text{N}/\text{MeOH}$, $\text{K}_2\text{CO}_3/\text{H}_2\text{O}/\text{MeOH}$, Na-2,4,6-tritert. butylfenoxide/MeOH, echter er werd alleen polymerisatie

waargenomen of een zeer kompleks mengsel van produkten verkregen.

De structuur van het verkregen produkt 38-2 werd bepaald aan de hand van met name de NMR-gegevens: δ (CCl_4): 1.11 (s, H_a , H_b), 1.37-1.74 (m, H_c), 1.82 (s, H_d), 1.90-2.22 (m, H_e), 2.48 (s, H_f), 7.50 (d, H_g , J 8 Hz), 7.82 (d, H_h , J 8 Hz), 9.30 (s, H_i). Bij deze toekenning werd tevens gebruik gemaakt van de spektra van β -jonon, het diazomethylketon uit schema 2.17 en de uitgangsstof 38.



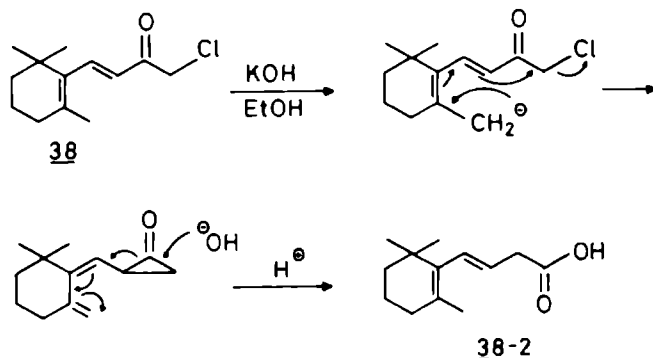
Onder fase-transfercondities ($\text{TEBA}/\text{H}_2\text{O}/\text{KOH}/\text{CCl}_4$) werd in 16% het carbonzuur 38-10 geïsoleerd. De structuur van dit produkt kon uit de spektra worden afgeleid (zie experimenteel). Het tweede onderzochte substraat 39 gaf onder alle basische omstandigheden aanleiding tot polymerisatie.

De vorming van 38-2 kan goed worden verklaard met een Favorskii-mechanisme als weergegeven in schema 5.3 op pag. 140. Bij de opening van het als intermediair veronderstelde cyclopropanon ontstaat een produktanion, dat door protonering overgaat in het carbonzuur 38-2. De protonering van het produktanion vindt uitsluitend plaats op net

ϵ -koolstofatoom, andere produkten worden of niet gevormd of zijn niet isoleerbaar. Met dit resultaat is het optreden van een tele-Favorskii-omlegging aangetoond.

Onder fase-transferkondities wordt het carbonzuur 38-10 gevormd. Dit produkt kan op analoge wijze als 12-10 in schema 3.11 verklaard worden.

5.3



5.3 EXPERIMENTEEL GEDEELTE

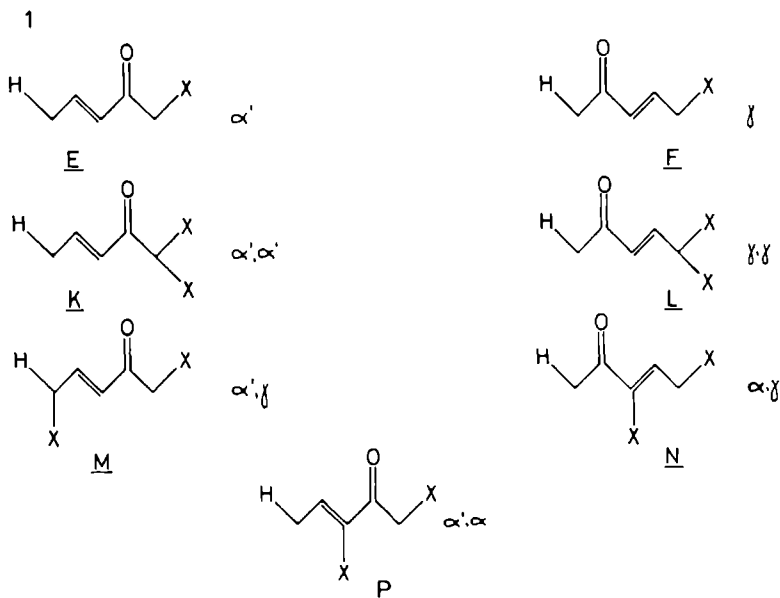
De opmerkingen gemaakt in § 2.7 gelden ook voor de experimenten die hier worden beschreven. De gebruikte omleggingsmethode C is gelijk aan methode C in § 3.4.

4-Chloor-1-(2',6',6'-trimethylcyclohexenyl)-4-diazo-2-buteen-3-on 38 geeft bij behandeling volgens methode C in 28% opbrengst 3-(2',6',6'-trimethylcyclohexenyl)-2-propenen-1-carbonzuur (38-2). NMR: zie § 5.2.

Verbinding 38 geeft onder fase-transferkondities (10 mol% TEBA, CCl_4 en 50% KOH in water) in 16% opbrengst 2-(2',6',6'-trimethylcyclohexenyl)-1-ethenecarbonzuur (38-10), smpt $95-100^\circ$. IR (KBr): $\nu(\text{C=O})$ 1680, $\nu(\text{C=C})$ 1630 cm^{-1} . NMR (CCl_4): δ 1.07 [s, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$], 1.41-1.50 (m, CH_2CH_2), 1.67 (s, $=\text{CCH}_3$), 1.90-2.22 (m, $=\text{CCH}_2$), 5.74 (d, $=\text{CHCO}$, J 15 Hz), 7.44 (d, $=\text{CH}$, J 15 Hz), 10.50 (s, OH) ppm. MS (m/e): 194 (M^+).

S U M M A R Y

This thesis deals with the base-induced rearrangement of vinylogous mono- and dihaloketones. The types of substrates investigated are pictured in scheme 1.



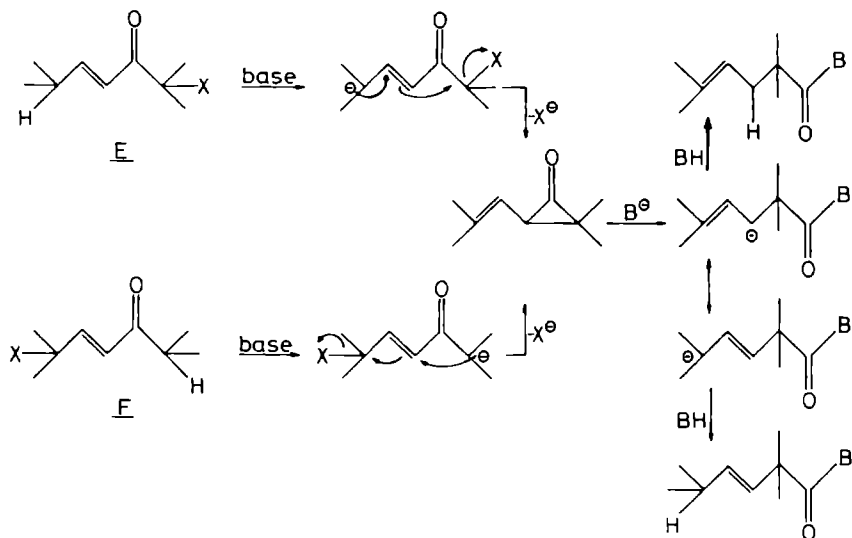
The aim of the present study is to establish the occurrence of a skeletal rearrangement analogous to the Favorskii-rearrangement for these vinylogous substrates. The anticipated rearrangement is shown for the substrates E and F in scheme 2 on page 142.

The literature about the Favorskii-rearrangement of monohaloketones is summarized in chapter 1. Particular attention has been paid to the historical development of the mechanism of this skeletal rearrangement (Loftfield's mechanism, cyclopropanon and zwitterionic intermediates).

The scarce examples of rearrangements of vinylogous haloketones, which appeared in the literature after the

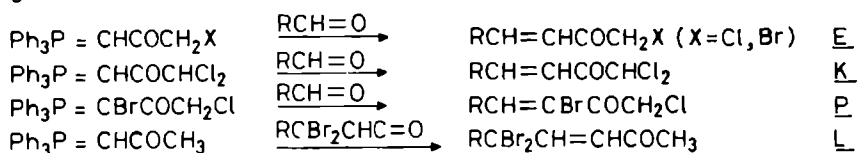
present study had begun, is critically reviewed (§ 1.3).

2



In chapter 2 the four synthetic methods used to prepare appropriate substrates of the types E, F, G, K, L, M, N and P are described. The first method is a Wittig-reaction of an aldehyde and a halogen-substituted phosphorane. Scheme 3 shows the combination of aldehydes and ylides used.

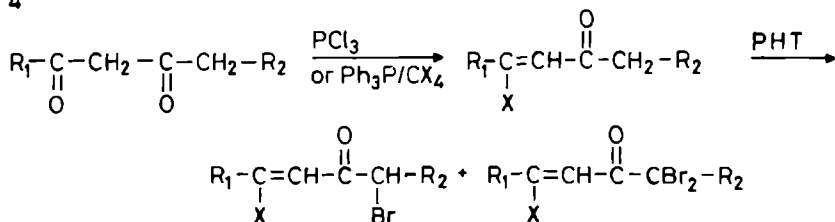
3



The second method involves the catalytic reduction of acetylenic ketones of the type $RC \equiv C-CO-CH_2Cl$. Although the literature predicts a reduction to *cis*- α, β -unsaturated ketones, a mixture of inseparable *cis*- and *trans*-isomers was obtained. Direct halogenation of α, β -unsaturated ketones constitutes the third method for the synthesis of suitable substrates.

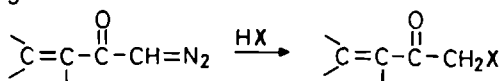
This method was found to be only succesful in cases in which the double bond was deactivated for electrophilic halogen-addition by means of a β -halogen atom. The required β -halogen- α,β -unsaturated ketones were obtained from 1,3-diketones. The whole process is outlined in scheme 4.

4



Allylic bromination of α,β -unsaturated ketones with N-bromosuccinimin under radical conditions succesfully yielded γ -bromo compounds of the type F, M and N. The fourth method comprises the introduction of an α' halogen atom by means of a reaction of HX with α,β -unsaturated diazo-methyl ketones. These starting materials were obtained either directly from appropriately substituted cinnamic acid chlorids *viz.* *cis*- and *trans*- $\text{PhC}(\text{CH}_3)=\text{C}(\text{CH}_3)\text{C}(=\text{O})\text{CH}_2\text{Cl}$ and diazomethane, or indirectly bij means of a diazotransfer to α,β -unsaturated methylketones according to Regitz.

5



Chapter 3 describes the results obtained upon base treatment of vinylogous monohaloketones (E and F). The substrates discussed in this chapter are divided in six subclasses, based upon the substitution-pattern at positions α,α' and β . Scheme 6 on page 146 depicts a result for the reaction of a class I substrate ($\text{RCH}=\text{CHCOCH}_2\text{Cl}$) with NEt_3/MeOH . The β,γ - and γ,δ -unsaturated esters are clearly the result

of the desired skeletal rearrangement (see scheme 6.2). The α - and γ -3-hexenones can be rationalized by invoking zwitterionic intermediates, whereas the cyclopentenone is the result of an intramolecular cyclisation. Similar mixtures of products were obtained for the class I substrates with R being $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2$ and $(\text{CH}_3)_2\text{CHCH}_2$. However, for R being CH_3 only Michael addition, yielding β -methoxypentanone-2, was observed. It should be noted that strong basic conditions such as MeONa/MeOH or KOH/EtOH gave rise to polymerisation and resinous products. Representatives of type F substrates e.g. $\text{CH}_2\text{BrC}(\text{CH}_3)=\text{CHCOCH}_3$ afforded the same products as the α' -analog $(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CHCOCH}_2\text{Br}$. This result points to the relationship of the reactions discussed here with the Favorskii-rearrangement of α - and α' -monohaloketones (so-called concept of equivalence of α - and α' -haloketones). The substrate $(\text{CH}_3)\text{C}=\text{CCHCOCH}_2\text{Cl}$ (class III) gave upon treatment with KOH in EtOH a 65% yield of the desired rearranged products $(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CHCH}_2\text{COOH}$ and $\text{CH}_2=\text{C}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$. For this substrate a wide range of basic conditions were tested. It was found that in particular a reaction of short duration with concentrated base gave the best results. Intramolecular cyclisation to cyclopentenones was observed for *trans*- as well for *cis*- $\text{PhC}(\text{CH}_3)=\text{C}(\text{CH}_3)\text{COCH}_2\text{Cl}$ (class IV). Apparently, the γ -carbanion arising from the initial proton-abstraction preferentially undergoes an intramolecular closure to a five-membered ring instead of a halide-release to a cyclopropanone Favorskii-intermediate according to scheme 2. The substrates in class V $\text{CH}_3\text{C}(\text{X})=\text{CHCOCHBrPh}$, all possess an α' -phenylsubstituent. It was found that these substrates are particularly fit to give a vinylogous Favorskii-rearrangement, yielding (for $\text{X}=\text{Cl}$) $\text{CH}_3\text{CCl}=\text{CH}-\text{CH}(\text{Ph})\text{COOMe}$ and $\text{CH}_3\text{CHClCH}=\text{C}(\text{Ph})\text{COOMe}$. When $\text{X}=\text{Br}$ also a concomittant dehydrobromination took place to give dienolic esters. The cyclic substrates (class VI) 6-bromo-3-chloro-5,5-dimethyl-2-cyclohexenone and 4-bromo-3-chloro-5,5-dimethyl-2-cyclohexenone both gave, upon base-treatment

a mixture of 2,3-dimethoxy- and 3,6-dimethoxy-5,5-dimethyl-2-cyclohexenone. 1,6-Dichloro- and 1,4-dichloro-3-methoxy-5,5-dimethyl-2-cyclohexenone aromatized upon base-treatment, but also upon heating at 100°.

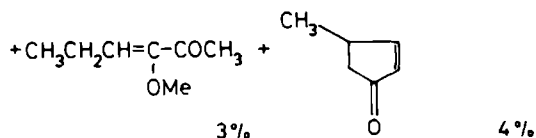
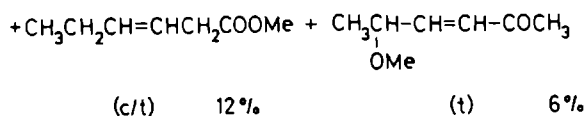
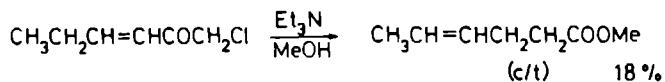
The overall conclusion from these reactions with vinylogous monohaloketones of the type E and F is, that the skeletal rearrangement indeed does take place. The actual results, however, depend very much on the nature of the substituents present in the substrate.

Chapter 4 deals with the reaction of some vinylogous dihaloketones. The number of representatives of each of types K, L, M, N and P is rather limited. The α',α' -dichloro compounds $RCH=CHCOCHCl_2$ with R being CH_3CH_2 and $CH_3CH_2CH_2$ (type K) gave upon reaction with KOH/MeOH *cis*- γ -methoxy- α,β -unsaturated esters, which arise from an initial Michael addition of a methoxide anion, followed by a stereospecific Favorskii-rearrangement. Substrates of type K having an α' -phenyl substituent ($CH_3C(X)=CHCOBr_2Ph$) showed a vinylogous rearrangement to yield for $X=Cl$ $CH_2=C(Cl)-CH=C(Ph)COOMe$ and for $X=Br$ $CH_2=C(Br)-CH=C(Ph)COOMe$, $CH_2=CH-C(OMe)=C(Ph)COOMe$ and $CH\equiv C-CH=C(Ph)COOMe$. $\gamma\gamma$ -Dibromo compounds $RCBr_2CH=CHCOCH_3$ (type L) with $R=CH_3$ and CH_3CH_2 gave a rearrangement to $RCBr=CHCH_2CH_2COOH$ upon treatment with base (t-BuOK/MeOH). The substrate of this type with R being $(CH_3)_2CCH_2$ did not rearrange under these conditions but gave a γ,δ -unsaturated- α -hydroxyketone instead. Of the type M substrates only the one having an α' -phenyl group rearranged yielding $CH_2=C(Cl)-CH=C(Ph)COOMe$ and $HC\equiv C-CH=C(Ph)COOMe$. The two substrates belonging to type N and P gave mainly polymerisation upon reaction with base. The conclusion derived from the results with vinylogous dihaloketones reads very similar to the one given for chapter 3, *viz.* the skeletal rearrangement indeed may occur, however, the actual results depend very much on the nature of the substrate.

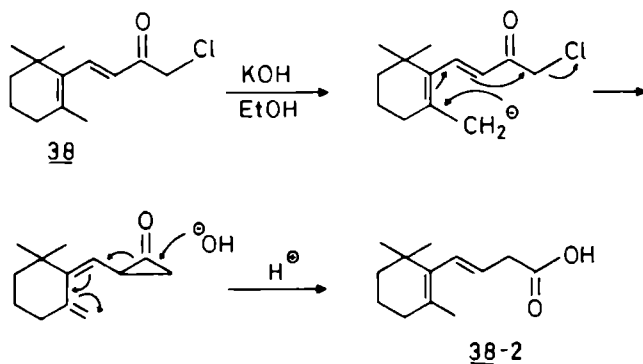
Chapter 5 is devoted to the reactions of substrates of the

type G with $n=2$. The compound pictured in scheme 7 gave upon treatment with KOH in methanol indeed a skeletal rearrangement to the carboxylic acid shown. This reaction can be called a tele-Favorskii-reaktion.

6



7



Na het behalen van het diploma Gymnasium-B in 1966 aan het Stedelijk Gymnasium te Arnhem werd in datzelfde jaar begonnen met de studie in de scheikunde aan de Rijksuniversiteit te Leiden. Het kandidaatsexamen (S2) werd afgelegd in april 1969.

Voor de doktoraalstudie werd organische chemie als hoofdvak gekozen. In de afdeling van Prof.Dr. E. Havinga werd onder leiding van Dr. J. Lugtenberg de fotochemie van vitamine D₃ bestudeerd. De resultaten van dit onderzoek werden neergelegd in een publikatie in het Recueil des Travaux Chimiques des Pays-Bas (91, (1972) 1459).

Tijdens de bijvakstudie in de Afdeling Theoretische Organische Chemie van Prof.Dr. L.J. Oosterhoff werd onder leiding van Dr. B. Huizer gewerkt aan spektroskopische problemen.

Naast genoemd hoofdvak en bijvak werd gedurende een half jaar gewerkt aan de Afdeling Mikrobiologie van de Sub-fakulteit Biologie te Leiden (Prof.Dr. Quispel), waarbij ondermeer de werking van penicilline werd bestudeerd.

In december 1972 werd het doktoraalexamen scheikunde afgelegd. Tevens werd hierbij de aantekening van onderwijsbevoegdheid verkregen.

Van september 1969 t/m augustus 1972 was de auteur van dit proefschrift als student-assistent verbonden aan de Praktika Mikrobiologie te Leiden. Van augustus 1972 t/m juli 1973 gaf hij als scheikunde-docent 9 uur per week les aan het Ashramcollege te Alphen a/d Rijn.

Op 1 april 1973 werd de functie aanvaard van wetenschappelijk medewerker aan de K.U. te Nijmegen, Afdeling Organische Chemie. Hier werd onder leiding van Prof.Dr. B. Zwanenburg begonnen met het in dit proefschrift beschreven onderzoek.

Aantekeningen

Aantekeningen

Aantekeningen

Aantekeningen

Aantekeningen

STELLINGEN

I

De gegevens, die Woolsey en Khalil aanvoeren om de vorming van de isomere 1,3-dichloor-4-hydroxy- en 1,4-dichloor-3-hydroxy-ketonen uit 1-diazo-3,4-epoxy-4-aryl-2-butanonen te bewijzen, sluiten de mogelijkheid van het ontstaan van twee diastereomere 1,4-dichloor-3-hydroxy-ketonen onvoldoende uit.

N.F. Woolsey en M.H. Khalil,
J. Org. Chem. 40, 3521 (1975).

II

De door Deppisch *et al.* berekende spanningsenergie voor het homocuneaan stemt niet overeen met het chemisch gedrag van deze verbinding.

B. Deppisch, H. Guth, H. Musso en
E. Osawa, Chem. Ber. 109, 2956
(1976).
E.M. Engler, J.D. Andose en P.R.
von Schleyer, J. Amer. Chem. Soc.
95, 8005 (1973).
L.A. Paquette en J.C. Stowell,
J. Amer. Chem. Soc. 92, 2584
(1970).

III

Voor de verklaring van de produkten bij de reactie van N-sulfinylalanine met benzalacetofenon is het niet nodig om, zoals Minami *et al.* voorstellen, een 1,4-cycloaddukt als intermediair aan te nemen.

T. Minami, F. Takimoto en T.
Agawa, J. Org. Chem. 41, 3811
(1976).

IV

In de literatuur worden de begrippen enantiomere zuiverheid en optische zuiverheid vaak foutief gebruikt, hetgeen kan leiden tot onjuiste konklusies.

A. Horeau, Tetrahedron Letters
1969, 3121.
E.J. Corey, R.J. McCaully en
H.S. Sachdev, J. Amer. Chem. Soc.
92, 2476 (1970).
U. Schmidt en E. Ohler, Angew.
Chem. 88, 54 (1976).

De produktvorming bij de door Carlssen en Holm beschreven reaktie van sulfine en ammoniumazide is minder oemerkelijk dan de auteurs beweren.

L. Carlssen en A. Holm, Act. Chem. Scand. B30, 997 (1976).
B.F. Bonini, G. Maccagnani, A. Wagenaar, L. Thijs en B. Zwanenburg, J. Chem. Soc. Perkin I 1972, 2490.

VI

De toewijzing door Harvey *et al.* van waarden aan de koppelingskonstanten $J_{9,10}$ en $J_{9,10}$, bij de door hen onderzochte dihydrofenantreen systemen is in sommige gevallen vermoedelijk niet juist.

R.G. Harvey, P.P. Fu en P.W. Rabideau, J. Org. Chem. 41, 3722 (1976).
D. Cohen, I.T. Millar, H. Heany, D.R. Constantine, A.R. Katritzky, B.M. Semple en M.J. Sewell, J. Chem. Soc. B, 1248 (1967).

Nijmegen, 10 juni 1977

S.A. Bakker

